

Université Libre de Bruxelles  
Institut de Gestion de l'Environnement et d'Aménagement du  
Territoire Faculté des Sciences  
Master en Sciences et Gestion de l'Environnement

**Pollution des milieux aquatiques continentaux par les  
parabènes : quels impacts environnementaux  
et quelles mesures de gestion ?**

Mémoire de Fin d'Etudes présenté par  
TRABELSI, Eya  
en vue de l'obtention du grade académique de  
Master en Sciences et Gestion de l'Environnement  
Finalité Gestion de l'Environnement  
Ma120ECTS M-ENVIG

Année Académique : 2015-2016

Directeur : Prof. Pierre Servais

Co-directrice : Prof. Catherine Bouland



## *RÉSUMÉ*

**D**epuis plusieurs décennies, les parabènes sont largement utilisés comme agents de conservation dans diverses formulations industrielles, notamment dans les produits cosmétiques et de soins personnels, alimentaires et pharmaceutiques, et cela grâce à leur large spectre d'action anti-microbienne. Cependant, l'omniprésence de ces molécules à très faibles concentrations dans l'environnement et leur introduction continue surtout dans les milieux aquatiques deviennent de plus en plus alarmantes d'un point de vue pollution émergente et risques environnementaux. Les niveaux environnementaux des parabènes dépendent non seulement de la production de formulations contenant des parabènes, mais aussi de leur consommation. Ils dépendent également des propriétés intrinsèques de ces molécules, de leurs comportements dans les milieux récepteurs et de l'efficacité des traitements des STEP.

Les effluents des STEP constituent l'une des principales voies de pollution des milieux aquatiques continentaux par les parabènes. Les rejets industriels directs et les sols participent également à cette pollution. Cependant, peu de données sont publiées sur ces deux sources. Ainsi, ces molécules se retrouvent au niveau des eaux superficielles pouvant être utilisées dans les traitements de potabilisation et au niveau des sols, des sédiments et des boues de STEP. Celles-ci peuvent servir à l'épandage sur les champs agricoles, ce qui pourrait contaminer non seulement les cultures, mais également les eaux souterraines et les eaux potables par la suite.

Les concentrations des parabènes réellement trouvées au niveau des tissus des organismes aquatiques et des humains (ng/g) et au niveau des eaux continentales (ng/L) sont généralement en dessous des concentrations alarmant les toxicologues. Toutefois, ces perturbateurs endocriniens pouvant s'accumuler dans différents tissus biologiques, sont capables d'entraîner des effets néfastes même à très faibles doses lors des expositions continues et chroniques. En outre, ces perturbateurs endocriniens pourraient interagir avec d'autres molécules et entraîner ainsi des effets plus amplifiés. Cependant, les effets synergiques de mélange de parabènes avec d'autres molécules, connus sous le nom d'effet cocktail, sont encore mal connus. Il existe également encore des lacunes concernant les connaissances sur la toxicité chronique des parabènes et les vulnérabilités des différentes espèces exposées.

Des recherches complémentaires s'avèrent ainsi nécessaires pour une meilleure évaluation des risques et des effets suspects de ces molécules. Toutefois, la problématique des parabènes devrait être gérée en attendant les résultats des recherches scientifiques, et cela en suivant le principe de précaution afin d'éviter les leçons tardives. Plusieurs mesures de gestion possibles peuvent être entreprises au niveau de la législation, des industries, des STEP et des consommateurs afin de lutter contre la pollution des milieux aquatiques continentaux par les parabènes et réduire leur introduction dans l'environnement. Il serait ainsi nécessaire de miser sur la complémentarité des différents rôles joués par ces acteurs au sein d'une gouvernance forte.

## ***REMERCIEMENTS***

À l'issu de ce mémoire de fin d'études, mes sincères remerciements sont dédiés à tous ceux qui m'ont soutenue tout le long de cette année et de mon séjour en Belgique.

En premier lieu, j'exprime ma reconnaissance et ma gratitude envers mon professeur encadrant Monsieur Pierre SERVais pour la confiance qu'il m'a accordée en acceptant d'encadrer ce mémoire, pour m'avoir orientée, pour ses conseils, ses corrections et sa disponibilité.

Je souhaiterais remercier vivement mon professeur co-encadrante Madame Catherine BOULAND, pour ses remarques, conseils et disponibilité.

Mes remerciements sont également dédiés à Madame Anne STEENHOUT et à Monsieur Frédéric DEBASTE, qui m'ont également fait bénéficier de leurs conseils et corrections.

J'adresse mes remerciements les plus distingués ainsi que ma grande considération aux membres de mon jury, Madame Marie-Françoise GODART, Madame Anne STEENHOUT et Monsieur Frédéric DEBASTE, pour avoir accepté d'examiner et de juger mon mémoire.

Enfin, je tiens à souligner que ce travail est le fruit des deux cursus académiques suivis dans mes deux honorables instituts : l'Institut de Gestion de l'Environnement et d'Aménagement du Territoire (IGEAT) et l'Institut National des Sciences Appliquées et de Technologie (INSAT). C'est donc avec une grande fierté que j'adresse mes remerciements les plus distingués à tous mes enseignants en Belgique et en Tunisie.

*À mes parents, à ma sœur, à mon frère*

*À mon Abdou*

*À ma grande famille en Tunisie*

*À ma petite famille en Belgique*

*À mes amies proches Maroua et Anne-Lise*

*À ceux qui m'ont aidée de près ou de loin pour réussir mes études  
Que ce travail soit le témoignage sincère et affectueux de ma profonde  
reconnaissance pour tout ce que vous avez fait pour moi*

*EVA*

## ***LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DES ACRONYMES***

**ACP** : Phosphatases acides

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**ALK** : Phosphatases alcalines

**APHB** : Acide *p*-hydroxybenzoïque

**ARN** : Acide ribonucléique

**AS** : Acétosyringone

**ATPases** : Adénosine triphosphatases

**BuP** : Butylparabène

**BzP** : Benzylparabène

**CAG** : Charbon actif sous forme granulaire

**CAP** : Charbon actif sous forme de poudre

**CAS** : Chemical Abstracts Service

**CD** : Cyclodextrine

**CLP** : Classification, Labeling et Packaging

**CMR** : Cancérogène, Mutagène et Reprotoxique

**ECHA** : European Chemicals Agency

**ECOSAR<sup>TM</sup>** : Ecological Structure-Activity Relationship program

**EDTA** : Éthylène Diamine Tétra-Acétique

**EMA** : European Medicines Agency

**EPA** : Environmental Protection Agency

**EtP**: Ethylparabène

**FBC** : Facteur de bioconcentration

**FDA**: Food and Drug Administration

**FS** : Facteur de sécurité

**GRAS**: Generally Regarded As Safe

**h**: heures

**HBT**: 1-hydroxybenzotriazole

**HMDI** : Hexaméthylène diisocyanate

**HQ** : Hazard Quotient

**i-BuP** : isobutylparabène

**i-PrP** : isopropylparabène

**j**: jours

**LOD** : Limite de détection

**Log K<sub>ow</sub>**: Logarithme du coefficient de partage octanol-eau

**LOQ** : Limite de quantification

**m.l** : masse lipidique

**m.s**: matière sèche

**MCF-10A** : Michigan Cancer Foundation-10A

**MCF-7** : Michigan Cancer Foundation-7

**MeP**: Méthylparabène

**MF**: Microfiltration

**min** : minutes

**NF** : Nanofiltration

**OMS**: Organisation Mondiale de la Santé

**OTC**: Over The Counter

**PBT** : Persistance, potentiel de Bioaccumulation et Toxicité

**pka** : Constante de dissociation acide

**ppb** : Part par billion (ratio 1/10<sup>9</sup>)  
1ppb = 1ng/g = 1µg/kg

**ppm** : Part par million (ratio 1/10<sup>6</sup>)  
1ppm = 1µg/g = 1mg/kg

**PrP** : Propylparabène

**QSAR** : Quantitative Structure-Activity Relationship

**REACH** : Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of Chemicals

**SCOGS** : Select Committee on Generally Recognized as Safe Substances

**sec** : secondes

**STEP** : Stations d'épuration des eaux usées

**SVHC** : Substances of Very High Concern

**TDI** : 2,6-toluène-diisocyanate

**UF** : Ultrafiltration

**UHT**: Ultra Haute Température

## ***LISTE DES FIGURES***

|                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figure 1:</b> Sources, voies d'exposition humaine et devenir des parabènes dans l'environnement .....                                                                                                                                                               | 3  |
| <b>Figure 2:</b> Structure chimique des parabènes, où R est un méthyle (CH <sub>3</sub> ), éthyle (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ), propyle (C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ), butyle (C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) ou benzyle (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )..... | 6  |
| <b>Figure 3 :</b> Poudre de MeP.....                                                                                                                                                                                                                                   | 9  |
| <b>Figure 4 :</b> Micrographie électronique de la souche bactérienne A4B-17.....                                                                                                                                                                                       | 11 |
| <b>Figure 5 :</b> Cinétique de la biosynthèse de l'APHB et de ses esters par la souche bactérienne A4B-17 .....                                                                                                                                                        | 11 |
| <b>Figure 6 :</b> Zone d'inhibition de la souche A4B-17 avec <i>Bacillus subtilis</i> .....                                                                                                                                                                            | 12 |
| <b>Figure 7 :</b> Schéma de la réaction de Kolbe-Schmitt.....                                                                                                                                                                                                          | 13 |
| <b>Figure 8 :</b> Sources et voies possibles de pollution des milieux aquatiques par les parabènes.. .....                                                                                                                                                             | 18 |
| <b>Figure 9 :</b> Comparaison des concentrations totales (moyennes ± écart-types) des différents parabènes au niveau des émissaires de Paris et de Beyrouth .....                                                                                                      | 21 |
| <b>Figure 10 :</b> Liens entre les concentrations totales des parabènes dans les émissaires de Beyrouth et de Paris et le nombre de produits cosmétiques contenant des parabènes disponibles dans les marchés intérieurs des deux pays .....                           | 22 |
| <b>Figure 11 :</b> Le poisson <i>Medaka</i> ( <i>Oryzias latipes</i> ) à gauche et le crustacé <i>Daphnia</i> ( <i>Daphnia magna</i> ) à droite.....                                                                                                                   | 31 |
| <b>Figure 12 :</b> Catégorisation des toxicités aiguës des parabènes pour les trois espèces ( <i>O. latipes</i> , <i>D. magna</i> et <i>P. subcapitata</i> ) appliquée aux données de l'étude de Yamamoto <i>et al.</i> (2011) .....                                   | 33 |
| <b>Figure 13 :</b> Similitudes entre les structures chimiques des parabènes et du 17 β œstradiol....                                                                                                                                                                   | 37 |
| <b>Figure 14 :</b> Effets significatifs ( $p < 0,01$ ) de l'exposition dans l'eau à différentes concentrations de MeP sur les activités enzymatiques cellulaires (μmol/g protéine) chez <i>Cyprinus carpio</i> .....                                                   | 38 |
| <b>Figure 15 :</b> Effets significatifs ( $p < 0,01$ ) de l'exposition dans l'eau à différentes concentrations de MeP sur l'indice hépato-somatique chez <i>C. carpio</i> .....                                                                                        | 38 |
| <b>Figure 16 :</b> Effets significatifs ( $p < 0,01$ ) de l'exposition à différentes concentrations de MeP sur la bioaccumulation dans différents organes chez <i>Cyprinus carpio</i> .....                                                                            | 39 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figure 17</b> : Effets significatifs ( $p < 0,01$ ) de l'exposition dans l'eau à différentes concentrations de MeP sur l'indice testiculo-somatique chez <i>C. carpio</i> .....                                                                                                                                                                                                                                                                      | 39 |
| <b>Figure 18</b> : Coupe histologique d'un testicule du <i>C. carpio</i> appartenant (a) au groupe témoin et (b) au groupe exposé à 0,84 mg/L de MeP .....                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 40 |
| <b>Figure 19</b> : Induction significative ( $p < 0,01$ ) de la synthèse de la vitellogénine ( $\mu\text{g/ml}$ extrait) chez <i>Cyprinus carpio</i> suite à l'exposition dans l'eau à différentes concentrations de MeP ....                                                                                                                                                                                                                           | 40 |
| <b>Figure 20</b> : (a) Concentrations plasmatiques de la vitellogénine chez la truite arc-en-ciel exposée à des doses de BuP : 0, 4, 9, 13, 27, 51 mg/kg par 2 j en comparaison avec la dose de 0,05 mg/kg par 2 j de 17 $\beta$ œstradiol ; (b) Concentrations plasmatiques de la vitellogénine chez la truite arc-en-ciel exposée dans l'eau à 0, 35 et 201 $\mu\text{g/L}$ par j en comparaison avec 1 $\mu\text{g/L}$ de 17 $\beta$ œstradiol ..... | 41 |
| <b>Figure 21</b> : Corrélation positive ( $r^2 = 0,71$ et $p = 0,005$ ) entre les concentrations de BuP et de la vitellogénine au niveau du plasma des poissons exposés à 201 $\mu\text{g/L}$ par j de BuP pendant 12 j.....                                                                                                                                                                                                                            | 41 |
| <b>Figure 22</b> : Résultats des tests de la vitellogénine pour <i>Medaka</i> suite à des expositions à différentes concentrations de MeP, du BuP, d'i-BuP et du BzP .....                                                                                                                                                                                                                                                                              | 42 |
| <b>Figure 23</b> : Poisson zèbre classique ( <i>Danio rerio</i> ) .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 43 |
| <b>Figure 24</b> : Sex-ratio pour le groupe témoin de poissons ainsi que les groupes exposés au PrP .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 43 |
| <b>Figure 25</b> : Altération de la colonne vertébrale des poissons juvéniles <i>Oryzias latipes</i> suite à l'exposition à la pollution et micropollution organique .....                                                                                                                                                                                                                                                                              | 44 |
| <b>Figure 26</b> : Corrélations entre les log $K_{ow}$ de sept parabènes et les log des valeurs de leurs toxicités chroniques (NOEC) .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 46 |
| <b>Figure 27</b> : Quotients de risque (HQ) des parabènes dérivés pour <i>P. promelas</i> et <i>D. magna</i> dans les rivières en Inde .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 49 |
| <b>Figure 28</b> : Processus menant à la gestion des risques .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 67 |

## **LISTE DES TABLEAUX**

|                                                                                                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tableau 1</b> : Nomenclatures chimiques, acronymes, n° CAS*, formules et structures chimiques des parabènes les plus utilisés et de leur métabolite APHB .....               | 6  |
| <b>Tableau 2</b> : Propriétés physico-chimiques de cinq espèces de parabènes et de leur principal métabolite .....                                                              | 7  |
| <b>Tableau 3</b> : Concentrations des parabènes (en ng/L) au niveau des influents des STEP de différents pays .....                                                             | 19 |
| <b>Tableau 4</b> : Concentrations des parabènes (en ng/L) au niveau des effluents des STEP de différents pays .....                                                             | 23 |
| <b>Tableau 5</b> : FBC des parabènes au niveau d'un poisson de rivière <i>Oryzias latipes</i> faisant l'objet de trois études .....                                             | 30 |
| <b>Tableau 6</b> : Toxicité aigüe (en mg/L) des parabènes pour différents organismes aquatiques... ..                                                                           | 32 |
| <b>Tableau 7</b> : Résultats des tests de toxicité chronique (en mg/L) pour trois espèces aquatiques .....                                                                      | 34 |
| <b>Tableau 8</b> : Valeurs prédites d'écotoxicité aigüe de l'APHB et des parabènes pour trois espèces aquatiques en se basant sur ECOSAR™ .....                                 | 46 |
| <b>Tableau 9</b> : Critères PBT selon le programme de l'EPA pour les nouveaux produits chimiques .....                                                                          | 47 |
| <b>Tableau 10</b> : Valeurs prédites par le « <i>PBT profiler</i> » de la persistance, de la bioconcentration et de la toxicité chronique des parabènes pour les poissons ..... | 47 |
| <b>Tableau 11</b> : Quotients de risque (HQ) calculés pour les organismes aquatiques à partir des données (en ng/L) de PEC et PNEC.....                                         | 48 |
| <b>Tableau 12</b> : Actions de l'Union Européenne sur les perturbateurs endocriniens .....                                                                                      | 68 |

# ***TABLE DES MATIÈRES***

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>INTRODUCTION</b> .....                                                            | 1  |
| <b>MÉTHODOLOGIE</b> .....                                                            | 4  |
| <b>CHAPITRE 1 : Les parabènes, description et caractéristiques</b> .....             | 6  |
| 1.1. Description des parabènes .....                                                 | 6  |
| 1.2. Propriétés physico-chimiques et apparence des parabènes .....                   | 7  |
| 1.2.1. Solubilité dans l'eau .....                                                   | 8  |
| 1.2.2. Coefficient de partage octanol-eau.....                                       | 8  |
| 1.2.3. Constante de dissociation acide.....                                          | 8  |
| 1.2.4. Pression de vapeur et point d'ébullition.....                                 | 9  |
| 1.2.5. Apparence.....                                                                | 9  |
| 1.3. Propriétés anti-microbiennes des parabènes .....                                | 9  |
| 1.4. Synthèse des parabènes .....                                                    | 10 |
| 1.4.1. Synthèse naturelle .....                                                      | 11 |
| 1.4.2. Synthèse industrielle .....                                                   | 12 |
| 1.5. Utilité et usage industriel des parabènes.....                                  | 13 |
| 1.5.1. Utilité des parabènes .....                                                   | 13 |
| 1.5.1.1. Avantages des parabènes en tant qu'agents de conservation.....              | 13 |
| 1.5.1.2. Limites des parabènes en tant qu'agents de conservation.....                | 14 |
| 1.5.2. Usage industriel.....                                                         | 15 |
| 1.5.2.1. Usage en association .....                                                  | 15 |
| 1.5.2.2. Domaines d'usages industriels.....                                          | 16 |
| 1.5.2.2.1. Industries de produits alimentaires .....                                 | 16 |
| 1.5.2.2.2. Industries de produits cosmétiques et de soins personnels .....           | 17 |
| 1.5.2.2.3. Industries de produits pharmaceutiques .....                              | 17 |
| <b>CHAPITRE 2 : Comportement et devenir des parabènes dans l'environnement</b> ..... | 18 |
| 2.1. Sources des parabènes dans l'environnement .....                                | 18 |
| 2.1.1. Rôle des industries .....                                                     | 19 |
| 2.1.2. Rôle des STEP.....                                                            | 19 |
| 2.1.2.1. Influent des STEP.....                                                      | 19 |
| 2.1.2.1.1. Cas des émissaires de Beyrouth et de Paris .....                          | 21 |

|                                                                                                           |                                                                                              |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.1.2.2.                                                                                                  | Effluents des STEP .....                                                                     | 22        |
| 2.1.2.3.                                                                                                  | Boues des STEP .....                                                                         | 24        |
| 2.1.3.                                                                                                    | Rôle des sols .....                                                                          | 25        |
| 2.2.                                                                                                      | Devenir des parabènes dans l'environnement .....                                             | 26        |
| 2.2.1.                                                                                                    | Dégradation des parabènes .....                                                              | 26        |
| 2.2.1.1.                                                                                                  | Dégradation dans les milieux aquatiques .....                                                | 26        |
| 2.2.1.2.                                                                                                  | Métabolisme et excrétion chez les organismes vivants .....                                   | 27        |
| 2.2.1.3.                                                                                                  | Dégradation microbienne .....                                                                | 28        |
| 2.2.2.                                                                                                    | Persistance des parabènes .....                                                              | 28        |
| 2.2.2.1.                                                                                                  | Adsorption-absorption au niveau des sédiments et des matières en suspension aquatiques ..... | 28        |
| 2.2.2.2.                                                                                                  | Adsorption-absorption au niveau des sols agricoles .....                                     | 29        |
| 2.2.2.3.                                                                                                  | Bioconcentration des parabènes dans les tissus des organismes aquatiques .....               | 29        |
| <b>CHAPITRE 3 : Effets des parabènes sur les organismes aquatiques .....</b>                              |                                                                                              | <b>31</b> |
| 3.1.                                                                                                      | Études éco-toxicologiques .....                                                              | 31        |
| 3.1.1.                                                                                                    | Écotoxicité aigüe .....                                                                      | 31        |
| 3.1.2.                                                                                                    | Écotoxicité chronique .....                                                                  | 34        |
| 3.1.2.1.                                                                                                  | Parabènes et perturbation endocrinienne <i>in vitro</i> .....                                | 35        |
| 3.1.2.2.                                                                                                  | Parabènes et perturbation endocrinienne <i>in vivo</i> .....                                 | 37        |
| 3.1.2.2.1.                                                                                                | Effet sur les activités enzymatiques et les fonctions biologiques .....                      | 37        |
| 3.1.2.2.2.                                                                                                | Effets sur le système reproducteur .....                                                     | 39        |
| 3.1.2.2.3.                                                                                                | Effet sur le sex ratio .....                                                                 | 42        |
| 3.1.2.2.4.                                                                                                | Effets sur le développement embryonnaire .....                                               | 43        |
| 3.1.2.2.5.                                                                                                | Effets sur les comportements des organismes aquatiques .....                                 | 44        |
| 3.1.2.3.                                                                                                  | Écotoxicité, niveaux environnementaux des parabènes et effet cocktail ....                   | 44        |
| 3.2.                                                                                                      | Approches d'évaluation / prédiction des risques écologiques des parabènes .....              | 45        |
| 3.2.1.                                                                                                    | Approche QSAR .....                                                                          | 45        |
| 3.2.2.                                                                                                    | Approche PBT .....                                                                           | 47        |
| 3.2.3.                                                                                                    | Approche HQ ou PEC/PNEC .....                                                                | 48        |
| <b>CHAPITRE 4 : Effets sanitaires des parabènes et prise de conscience des risques pour l'Homme .....</b> |                                                                                              | <b>51</b> |
| 4.1.                                                                                                      | Oestrogénicité des parabènes .....                                                           | 51        |

|                                                                                         |                                                                                       |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 4.1.1.                                                                                  | Effet reprotoxique .....                                                              | 51          |
| 4.1.2.                                                                                  | Effet carcinogène controversé et prise de conscience des risques pour l'Homme.. ..... | 53          |
| 4.2.                                                                                    | Problématique de l'effet cocktail.....                                                | 54          |
| 4.3.                                                                                    | Evaluation de risques pour l'Homme .....                                              | 55          |
| <b>CHAPITRE 5: Mesures de gestion de la pollution aquatique par les parabènes .....</b> |                                                                                       | <b>57</b>   |
| 5.1.                                                                                    | Rôle de la législation .....                                                          | 57          |
| 5.1.1.                                                                                  | Parabènes et produits alimentaires .....                                              | 57          |
| 5.1.2.                                                                                  | Parabènes et produits pharmaceutiques.....                                            | 57          |
| 5.1.3.                                                                                  | Parabènes et produits cosmétiques .....                                               | 58          |
| 5.1.4.                                                                                  | Parabènes et règlement REACH .....                                                    | 59          |
| 5.1.5.                                                                                  | Parabènes et système général harmonisé.....                                           | 59          |
| 5.2.                                                                                    | Rôle de la recherche d'alternatives pour les industriels .....                        | 60          |
| 5.3.                                                                                    | Rôle de la consommation de produits sans parabènes.....                               | 62          |
| 5.4.                                                                                    | Rôle de l'optimisation des traitements au niveau des STEP .....                       | 62          |
| 5.4.1.                                                                                  | Techniques avancées d'oxydation.....                                                  | 63          |
| 5.4.2.                                                                                  | Procédés membranaires .....                                                           | 64          |
| 5.4.3.                                                                                  | Biodégradation fongique .....                                                         | 64          |
| 5.4.4.                                                                                  | Procédés d'adsorption .....                                                           | 65          |
| 5.4.4.1.                                                                                | Sur charbon actif .....                                                               | 65          |
| 5.4.4.2.                                                                                | Sur des bio-polymères.....                                                            | 65          |
| 5.5.                                                                                    | Rôle des stratégies de surveillance .....                                             | 66          |
| 5.5.1.                                                                                  | Stratégie d'évaluation et de gestion des risques .....                                | 66          |
| 5.5.2.                                                                                  | Stratégie communautaire concernant les perturbateurs endocriniens .....               | 68          |
| <b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....</b>                                                 |                                                                                       | <b>70</b>   |
| <b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>                                                |                                                                                       | <b>i</b>    |
| <b>ANNEXES.....</b>                                                                     |                                                                                       | <b>xxiv</b> |

## INTRODUCTION

**A**u cours de ces dernières décennies, la présence de micropolluants dans les milieux aquatiques est devenue un problème environnemental mondialement posé et suscitant de plus en plus de préoccupation. Les micropolluants, également connus sous le terme de contaminants émergents, concernent une grande diversité de substances d'origine naturelle et anthropique issues de produits industriels comme les produits pharmaceutiques, cosmétiques et de soins personnels (Luo *et al.*, 2014 ; Pedrouzo *et al.*, 2011). Les micropolluants sont généralement présents dans les milieux aquatiques à faibles concentrations allant de quelques ng/L à plusieurs µg/L et peuvent, même à petites doses, avoir un impact sur l'environnement, et surtout sur les écosystèmes aquatiques (Haman, 2014). Leur grande diversité et leur état de traces compliquent non seulement les procédures de détection et d'analyse, mais aussi créent des défis face aux techniques de traitement des eaux (Luo *et al.*, 2014). Les effluents des stations d'épuration des eaux usées (STEP) constituent une voie majeure de contamination des milieux aquatiques par les micropolluants du fait que les STEP ne sont pas spécifiquement conçues pour l'élimination de ce type de polluants. Ceux-ci se retrouvent ainsi en aval des STEP dans les eaux de surface, pouvant être utilisées dans les traitements de potabilisation, vu leur persistance et leur introduction continue dans le milieu naturel (Haman *et al.*, 2015 ; Luo *et al.*, 2014). De même, l'épandage des boues des STEP sur les terres agricoles peut non seulement conduire à la contamination des cultures, mais également à la pollution des nappes phréatiques du fait du contenu de ces boues en micropolluants. Il est à noter que cette pratique pourrait représenter un risque majeur lors du captage des eaux souterraines destinées à la potabilisation (Esteban *et al.*, 2014 ; Haman *et al.*, 2015).

Les parabènes, un exemple parmi de nombreux micropolluants émergents, font l'objet d'étude de ce mémoire du fait de leur forte utilisation industrielle en tant qu'agent conservateur dans les médicaments, les cosmétiques et les produits de soins personnels ainsi que de leur omniprésence dans l'environnement, notamment dans les milieux aquatiques (Haman *et al.*, 2015 ; Luo *et al.*, 2014). De nombreuses études éco-toxicologiques ont rapporté le potentiel des parabènes en tant que perturbateurs endocriniens. Ces molécules sont capables d'altérer l'équilibre hormonal naturel et peuvent agir à différents stades de l'action hormonale. En effet, leur activité œstrogénique à l'origine de leur potentiel de perturbation endocrinienne est capable d'entraîner des effets toxiques, chez l'Homme et les organismes aquatiques, même à très faibles doses lors des expositions continues et chroniques (Błędzka *et al.*, 2014 ; Soni *et al.*, 2005).

Il est à noter que différents perturbateurs endocriniens peuvent interagir et avoir un effet synergique entraînant des effets chroniques chez l'Homme et les organismes vivants, et cela via différentes voies d'exposition. Toutefois, l'évaluation de l'impact des mélanges de micropolluants, dont les perturbateurs endocriniens, et l'estimation de l'effet cocktail sont encore très mal connues (Jonkers *et al.*, 2009a).

Dans le futur, l'impact de la poursuite de l'utilisation industrielle des parabènes sur l'environnement et la santé humaine pourrait s'accroître. En effet, selon l'équation  $I = PAT$ , formulée au début des années 70 par Ehrlich & Holdren (1971) et Commoner (1972), l'impact

anthropique sur l'environnement (**I**) est le produit de la croissance de la population (**P**), de la croissance de la consommation (**A**) et des technologies utilisées (**T**). Ainsi, plus la population mondiale croît, plus la consommation mondiale augmente et plus l'impact environnemental s'accroît. Celui-ci est également influencé par le type de technologies de production employé (cités par Decroly, 2014). Ainsi, l'adoption d'un mode de vie avec une consommation réduite de produits conservés avec des parabènes et l'adoption de techniques industrielles alternatives surtout pour la production de produits pharmaceutiques, cosmétiques et de soins personnels peuvent jouer un rôle dans la gestion de la problématique des parabènes afin d'éviter l'aggravation de la situation dans le futur.

Le présent travail, s'inscrivant dans le cadre de la pollution émergente des milieux aquatiques continentaux par les parabènes et l'évaluation de leurs impacts environnementaux vise à répondre à ces questions centrales :

- Quels sont les impacts environnementaux de la pollution des milieux aquatiques continentaux par les parabènes ?
- Quelles sont les mesures de gestion possibles pour éliminer ou limiter la pollution aquatique émergente par les parabènes ?

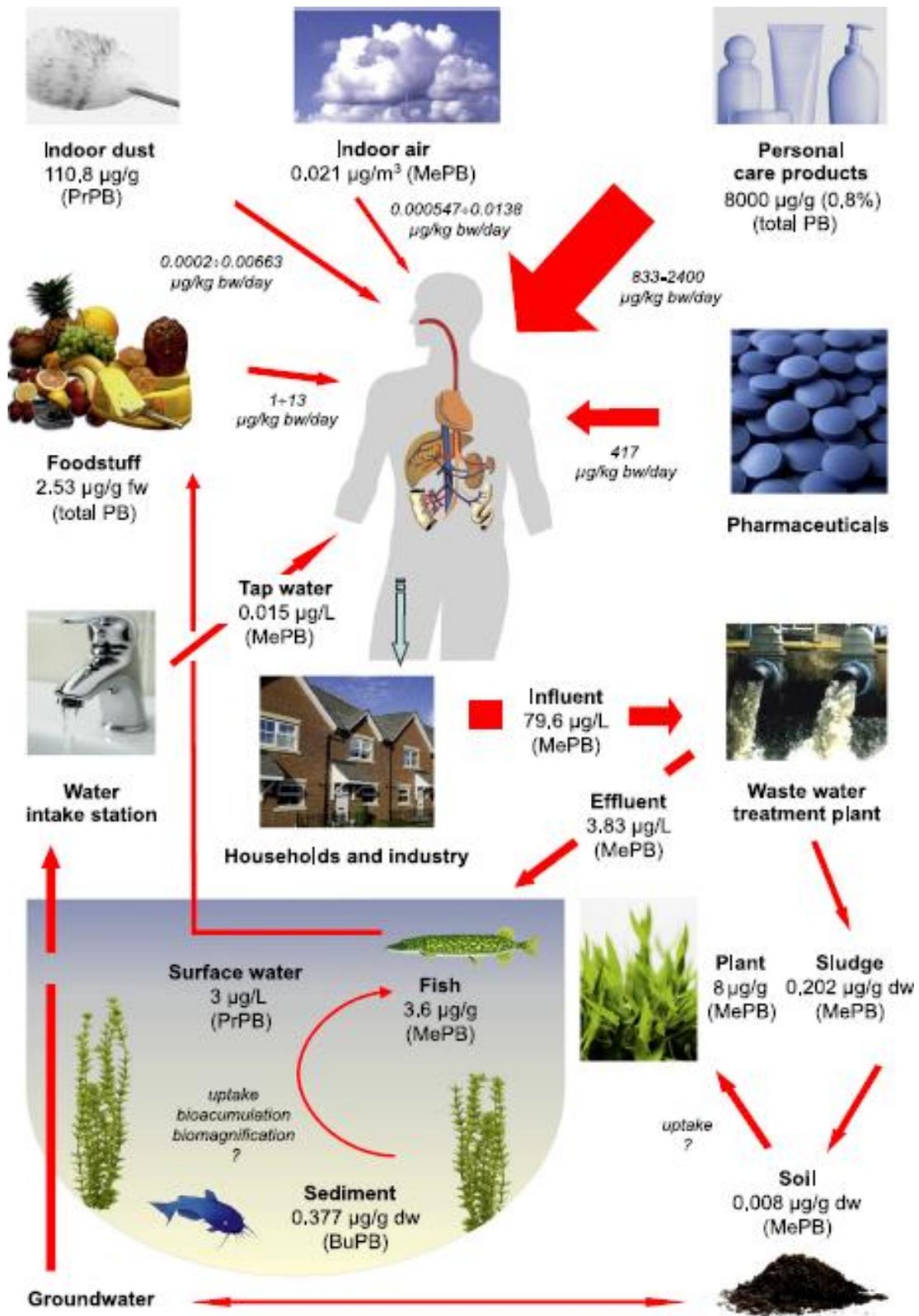
Afin de répondre à ces questions principales, une série de sous-questions se pose :

- Quelles sont les caractéristiques de la famille moléculaire des parabènes ?
- Quelles sont les principales sources de libération des parabènes dans l'environnement et quels sont leur comportement et devenir dans l'environnement ?
- Quelles sont les concentrations des parabènes dans l'environnement ?
- Quels sont les effets et les risques des résidus des parabènes sur les organismes aquatiques et la santé humaine ?
- Comment limiter la pollution aquatique émergente par les parabènes : quels rôles pour la législation, les consommateurs, les industriels, les STEP et les stratégies mises en œuvre ?

Il est à noter que le focus de cette étude sur les impacts des parabènes sur le milieu aquatique et ses organismes vivants, découle du fait que ces milieux sont les récepteurs directs des effluents des STEP, principaux responsables de la dissémination des parabènes dans l'environnement (Błędzka *et al.*, 2014 ; figure 1 ; Soni *et al.*, 2005).

Le présent rapport est structuré en cinq chapitres : le premier chapitre présente les parabènes, leurs propriétés physico-chimiques et anti-microbiennes, leur synthèse ainsi que leur utilité et usages industriels. Dans le deuxième chapitre, les sources et le devenir des parabènes dans l'environnement sont présentés. Le troisième chapitre présente les effets des parabènes sur les organismes aquatiques ainsi que trois approches d'évaluation de leurs risques écologiques. Dans le quatrième chapitre, les effets sanitaires des parabènes ainsi

qu'une évaluation de leurs risques pour l'Homme sont présentés. Le dernier chapitre est réservé aux mesures possibles pour la gestion de la pollution aquatique par les parabènes.



**Figure 1:** Sources, voies d'exposition humaine et devenir des parabènes dans l'environnement ; les concentrations maximales sont présentées avec *bw*-body weight (masse du corps) ; *dw*-dry weight (masse sèche) ; *fw*-fresh weight (masse fraîche) (Błędzka *et al.*, 2014)

## MÉTHODOLOGIE

**A**fin de répondre à la question de recherche, la méthodologie suivie est surtout basée sur la littérature scientifique. Il s'agit de collecter divers documents de différentes sources et d'analyser les données et les résultats nécessaires.

Pour mieux connaître la famille des parabènes, les différentes molécules ont été décrites et leurs propriétés physico-chimiques et anti-microbiennes ont été analysées. Ces propriétés qui sont à l'origine de leur utilité justifient l'exploration de différents domaines industriels où les parabènes sont largement employés, seuls ou en combinaison avec d'autres molécules, en tant qu'agents de conservation. Suite à l'analyse des propriétés des parabènes et de leurs aspects de synthèse et d'emploi industriel, leur introduction dans l'environnement a été étudiée et cela via les différentes sources : les industries (rejets directs), les STEP (effluents et boues) et les sols. La présente étude se concentre sur les STEP du fait qu'il s'agit de la principale source de libération des parabènes dans les milieux aquatiques (figure 1). Il est à noter que les rejets industriels directs et les sols participent également à la pollution des milieux aquatiques continentaux par les parabènes. Toutefois, peu de données sont publiées sur ces sources (Haman, 2014). Le cas des émissaires de Paris et de Beyrouth a permis d'explorer les concentrations des parabènes arrivant aux deux STEP, d'établir le lien entre les concentrations détectées et la quantité de produits cosmétiques mise sur les marchés des deux pays et d'établir ainsi le lien avec l'intérêt porté par les différentes industries pour les parabènes en tant que conservateurs. Ensuite, le devenir de ces micropolluants a été étudié via l'analyse de leur dégradation, persistance dans l'environnement et bioconcentration dans les tissus des organismes aquatiques. L'étude des concentrations des parabènes au niveau des effluents et des boues des STEP ainsi que dans les eaux continentales a permis de conclure à propos de leur introduction continue dans l'environnement et leur forte utilisation par les industriels et les consommateurs.

Pour comprendre les effets éco-toxicologiques et les risques des parabènes pour les organismes aquatiques, des études d'écotoxicité aiguë et chronique ont été traitées. Pour ce faire, certains paramètres d'écotoxicité et d'évaluation des risques ont été employés :

- $DL_{50}$  : Ce paramètre est employé lors de l'évaluation des relations mortalité-dose dans les tests d'écotoxicité aiguë. Il s'agit de la *dose létale moyenne* qui entraîne la mort de 50% de la population étudiée.
- $CE_{50}$  : Ce paramètre est employé lors de l'évaluation des relations morbidité-dose dans les tests d'écotoxicité aiguë. C'est la *concentration efficace moyenne* qui inhibe un processus chez 50% de la population étudiée. Il s'agit de tester l'immobilisation et l'inhibition de la croissance chez les espèces aquatiques étudiées.
- $NOEC$ : *No observed effect concentration*. Il s'agit de la concentration la plus élevée et n'entraînant aucun effet observé. Ce paramètre est généralement employé lors des études d'écotoxicité chronique.

- *LOEC: Lowest observed effect concentration.* Il s'agit de la concentration la plus faible entraînant un effet observé. Ce paramètre est également employé lors des études d'écotoxicité chronique.
- *PEC/PNEC: Predicted Exposure Concentration/Predicted No Effect Concentration.* Il s'agit du quotient de risque (HQ) qui se base sur la comparaison des estimations des concentrations d'effet (PNEC) et d'exposition (PEC) afin de caractériser le risque au cours de la démarche d'évaluation des risques environnementaux et d'orienter son aménagement.

Suivant les lignes directrices du document guide sur les dangers pour les milieux aquatiques (Nations Unies, 2009) et les normes du système général harmonisé pour la classification et l'étiquetage des produits chimiques (Nations Unies, 2011), les études d'écotoxicité aiguë ont également permis de classer les parabènes en quatre catégories (très toxiques, toxiques, néfastes pour les organismes aquatiques, non toxiques). Concernant l'écotoxicité chronique pour les organismes aquatiques, le potentiel de ces perturbateurs endocriniens à entraîner des effets sur les activités enzymatiques et les fonctions biologiques, le système reproducteur, le sex-ratio, le développement embryonnaire et les comportements a été examiné. Le lien entre l'écotoxicité des parabènes, ses niveaux environnementaux et l'effet cocktail avec d'autres molécules a été également abordé. Trois approches de prédiction et d'évaluation de risques pour les organismes aquatiques (QSAR, PBT et HQ) ont été traitées afin de vérifier ou de compléter les résultats des études éco-toxicologiques concernant les effets des parabènes sur les organismes aquatiques. En effet, ces approches peuvent renforcer l'évaluation des risques écologiques des parabènes lorsque les études d'écotoxicité sont incomplètes ou nécessitent des investissements en termes de coûts et de temps.

En ce qui concerne les effets et les risques pour l'Homme, des études liant l'œstrogénicité des parabènes à des effets de reprotoxicité et de carcinogénicité lors des expositions orales (dont l'exposition via l'eau potable) et cutanées ont été abordées. Des études épidémiologiques ont été également traitées. La problématique de faibles doses et de l'effet cocktail avec d'autres molécules a été étudiée. Il est à noter que les tests de toxicité chronique reflètent plus les situations réelles d'exposition par rapport aux tests de toxicité aiguë, du fait que les perturbateurs endocriniens agissent à très faibles doses lors des expositions continues et longues (Sumpter & Johnson, 2005).

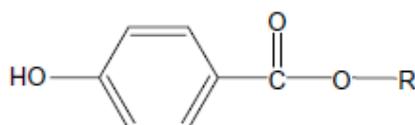
Afin de limiter la problématique des résidus de parabènes dans les milieux aquatiques et d'éliminer ou réduire leurs impacts environnementaux, des mesures de gestion possibles ont été traitées. Ces mesures font appel aux rôles de la législation et des stratégies de surveillance, aux rôles de la recherche et développent en termes de substances et techniques alternatives pour les industriels et de l'optimisation de l'efficacité des STEP ainsi qu'au rôle des consommateurs.

## CHAPITRE 1 : Les parabènes, description et caractéristiques

## 1.1. Description des parabènes

Les parabènes ou encore appelés *para*-hydroxybenzoates d'alkyles sont des esters de l'acide *para*-hydroxybenzoïque. Ainsi, l'appellation générique « parabènes » découle de l'abréviation du nom chimique *PARA*-hydroxyBENzoates d'alkyles (Błądzka *et al.*, 2014 ; Haman *et al.*, 2015).

La famille des parabènes possède un squelette chimique commun composé d'un cycle benzénique, d'un groupement hydroxyle et d'un groupement ester en position *para* du cycle (figure 2).

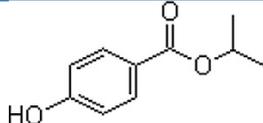
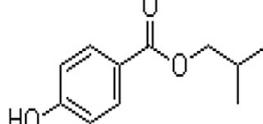
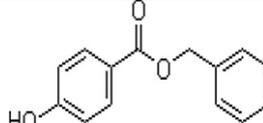


**Figure 2:** Structure chimique des parabènes, où R est un méthyle (CH<sub>3</sub>), éthyle (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), propyle (C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>), butyle (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) ou benzyle (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) (Soni *et al.*, 2005)

Il est à noter que la longueur de la chaîne alkyle (R) du groupement ester différencie les composés chimiques au sein de la famille des parabènes et c'est ainsi que le méthylparabène (MeP), l'éthylparabène (EtP), le propylparabène (PrP), l'isopropylparabène (i-PrP), le butylparabène (BuP), l'isobutylparabène (i-BuP) et le benzylparabène (BzP) sont distingués (tableau 1).

**Tableau 1 :** Nomenclatures chimiques, acronymes, n° CAS\*, formules et structures chimiques des parabènes les plus utilisés et de leur métabolite APHB (Haman *et al.*, 2015)

| Nomenclature chimique                            | Acronyme | N° CAS*  | Formule                                        | Structure chimique |
|--------------------------------------------------|----------|----------|------------------------------------------------|--------------------|
| Acide <i>p</i> -hydroxybenzoïque                 | APHB     | 99-96-7  | C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>   |                    |
| Méthylparabène /<br>4-hydroxybenzoate de méthyle | MeP      | 99-76-3  | C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>   |                    |
| Ethylparabène /<br>4-hydroxybenzoate d'éthyle    | EtP      | 120-47-8 | C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub>  |                    |
| Propylparabène /<br>4-hydroxybenzoate de propyle | PrP      | 94-13-3  | C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> |                    |
| Butylparabène /<br>4-hydroxybenzoate de butyle   | BuP      | 94-26-8  | C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> |                    |

|                                                  |       |           |                                                |                                                                                     |
|--------------------------------------------------|-------|-----------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Isopropylparabène                                | i-PrP | 4191-73-5 | C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> |  |
| Isobutylparabène                                 | i-BuP | 4247-02-3 | C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> |  |
| Benzylparabène /<br>4-hydroxybenzoate de benzyle | BzP   | 94-18-8   | C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> |  |

\* le n° CAS ou le numéro de « Chemical Abstracts Service » est le numéro d'enregistrement universel d'une substance chimique, il s'agit de l'identifiant unique de cette substance (<http://www.cas.org/about-cas/faqs#whatis>)

Parmi ces parabènes, le MeP et le PrP sont le plus couramment utilisés et le plus souvent co-présents dans le même produit (Błędzka *et al.*, 2014 ; Núñez *et al.*, 2008 ; Soni *et al.*, 2005). Les parabènes peuvent être classés en deux catégories : les parabènes à courte chaîne tels que le MeP et l'EtP et les parabènes à chaîne longue à savoir le PrP, l'i-PrP, le BuP, l'i-BuP et le BzP (Haman *et al.*, 2015 ; Soni *et al.*, 2005).

Ces différentes molécules sont commercialement produites grâce à l'estérification de l'APHB avec un alcool approprié et en présence d'un catalyseur acide tel que l'acide sulfurique concentré (Błędzka *et al.*, 2014).

## 1.2. Propriétés physico-chimiques et apparence des parabènes

La caractérisation physico-chimique des parabènes sera restreinte à cinq principaux parabènes (MeP, EtP, PrP, BuP et BzP) ainsi qu'à leur principal métabolite APHB. En effet, il s'agit des cinq molécules les plus scientifiquement étudiées. Il est à noter que l'APHB est, à la fois, un précurseur pour la synthèse des parabènes et un métabolite issu de leur dégradation. Les propriétés physico-chimiques de ces parabènes sont résumées dans le tableau ci-dessous (tableau 2).

**Tableau 2** : Propriétés physico-chimiques de cinq espèces de parabènes et de leur principal métabolite (Haman *et al.*, 2015)

| Propriétés physico-chimiques        | Acronymes |        |         |         |        |        |
|-------------------------------------|-----------|--------|---------|---------|--------|--------|
|                                     | APHB      | MeP    | EtP     | PrP     | BuP    | BzP    |
| Poids moléculaire (g/mol)           | 138,12    | 152,15 | 254,38  | 180,21  | 194,23 | 228,24 |
| Point de fusion (°C)                | 214,5     | 131    | 117     | 97      | 68,5   | 110    |
| Point d'ébullition (°C)             | 298,03    | 275    | 297,5   | 285,14  | 300,26 | -      |
| Pression de vapeur à 25°C (Pa)      | -         | 0,114  | 0,01239 | 0,04093 | 0,0334 | -      |
| Solubilité dans l'eau à 25°C (mg/L) | 5000      | 2500   | 885     | 500     | 207    | 160    |
| Log K <sub>ow</sub> *               | 1,58      | 1,96   | 2,47    | 3,04    | 3,57   | 3,27   |
| pka**                               | 2,7       | 8,17   | 8,22    | 8,35    | 8,37   | 8,50   |

\*Log K<sub>ow</sub> est le logarithme du coefficient de partage octanol-eau

\*\*pka est la constante de dissociation acide

### 1.2.1. Solubilité dans l'eau

Les parabènes sont légèrement solubles voire insolubles dans l'eau (Liebert, 1984). En effet, leur hydro-solubilité à 25°C varie de 160 à 2500 mg/L respectivement pour le BzP et le MeP et sont encore moins solubles que l'APHB (tableau 2). Cependant, ces molécules sont très solubles dans les solvants organiques tels que l'alcool, l'éther et la glycérine. Ainsi, il est à noter que plus la chaîne alkyle est longue, plus l'hydro-solubilité diminue (Haman *et al.*, 2015 ; Liebert, 1984). C'est la raison pour laquelle des solubilisants peuvent être employés dans certaines formulations industrielles. Dans certains cas, les sels de sodium issus des parabènes, plus hydro-solubles que les molécules mères, peuvent substituer les parabènes dans certaines productions agroalimentaires (Radovan *et al.*, 2008 cité par Haman, 2014). Les sels de sodium sont des dérivés des parabènes : E219, E215 et E217 sont respectivement le MeP sodique, l'EtP sodique et le PrP sodique. Tous ces dérivés sodiques sont des additifs alimentaires plus hydro-solubles que le MeP (E218), l'EtP (E214) et le PrP (E216) (<http://www.les-additifs-alimentaires.com>).

### 1.2.2. Coefficient de partage octanol-eau

La solubilité des parabènes dans l'eau diminue avec l'augmentation de la longueur de la chaîne alkyle, ce qui se marque par l'augmentation du coefficient de partage octanol-eau ( $\log K_{ow}$ ). En effet, plus la chaîne alkyle est longue, plus ce coefficient est élevé et plus la molécule est hydrophobe (Błędzka *et al.*, 2014 ; Haman *et al.*, 2015). Ce paramètre, renseignant sur le caractère hydrophobe (lipophile) des parabènes, permet de les classer respectivement du moins au plus hydrophobe comme suit : MeP, EtP, PrP, BzP et BuP avec une valeur de l'ordre de 1,96 pour le MeP et de 3,57 pour le BuP (tableau 2). Il est à noter que tous les coefficients mesurés sont supérieurs à 1, ce qui souligne l'hydrophobicité des parabènes et rejoint l'observation de Liebert (1984) concernant leur grande solubilité dans les solvants organiques. Le coefficient mesuré pour l'APBH affirme son caractère hydrophobe avec une valeur de l'ordre de 1,58, plus faible que les coefficients enregistrés pour les cinq parabènes (tableau 2). D'autres études ont attribué 1,66, 2,19, 2,71, 3,24 et 3,61 comme valeur de  $\log K_{ow}$  respectivement pour le MeP, l'EtP, le PrP, le BuP (Golden *et al.*, 2005 cité par Błędzka *et al.*, 2014) et le BzP (Yamamoto *et al.*, 2007b cité par Geara-Matta, 2013). Toutefois, toutes ces études ont affirmé que la valeur de ce paramètre augmente en fonction de la longueur de la chaîne alkyle des parabènes.

Ce paramètre permet également d'étudier le potentiel de bioaccumulation des parabènes au niveau tissulaire des organismes vivants. Ce potentiel est faible pour ces molécules étudiées mais montre des valeurs qui, généralement, augmentent en fonction de la longueur de la chaîne alkyle (Haman, 2014).

### 1.2.3. Constante de dissociation acide

Les valeurs de la constante de dissociation acide ( $pka$ ) varient entre 8,17 et 8,50 selon les espèces de parabène (tableau 2) et ils se trouvent ainsi sous leur forme stable d'acide libre dans les milieux aquatiques (Błędzka *et al.*, 2014 ; Haman *et al.*, 2015 ; Soni *et al.*, 2005). En revanche, le  $pka$  enregistré pour l'APBH est de 2,7, valeur plus faible que celles des cinq

autres parabènes (tableau 2). Ainsi, ces parabènes se comportent comme acides faibles en comparaison avec l'APHB.

D'une manière générale, les parabènes sont résistants à l'hydrolyse dans l'eau chaude et froide ainsi que dans des solutions acides. Cette résistance se renforce proportionnellement avec la longueur de la chaîne alkyle. Au-dessus d'un pH neutre, l'hydrolyse des parabènes se produit et libère l'APHB et l'alcool correspondant. Dans des solutions fortement alcalines, les parabènes s'hydrolysent en libérant l'acide carboxylique correspondant, qui à son tour, s'ionise par la suite (Liebert, 1984 ; Soni *et al.*, 2005).

#### 1.2.4. Pression de vapeur et point d'ébullition

Ces composés ne sont pas très volatils (vu les faibles valeurs de pression de vapeur qui sont inférieures à 1 Pa) et leurs points d'ébullition sont relativement élevés (variant entre 275 et 300°C) d'où leur stabilité (Haman *et al.*, 2015 ; Soni *et al.*, 2005). Le BuP possède le point d'ébullition le plus élevé (avec une valeur aux alentours de 300°C) et montre plus de stabilité thermique par rapport à l'APBH et aux autres molécules de parabènes (tableau 2).

D'une façon générale, la faible volatilité des parabènes ainsi que leur grande stabilité thermique justifient, entre autres, leurs nombreuses utilisations industrielles.

#### 1.2.5. Apparence

À température ambiante (25°C) et à l'état pur, les parabènes sont présents soit sous forme d'une poudre cristalline blanche (figure 3) soit sous forme de petits cristaux incolores sans odeur et sans goût (Liebert, 1984 ; Soni *et al.*, 2005).



**Figure 3** : Poudre de MeP (Oppenheimer *et al.*, 2007 cité par Haman, 2014)

### 1.3. Propriétés anti-microbiennes des parabènes

Les parabènes sont utilisés dans les formulations des produits industriels en raison de leur activité anti-microbienne vis-à-vis de plusieurs micro-organismes : levures, champignons et bactéries. Leur spectre d'activité est très large et ils sont plus efficaces surtout vis-à-vis des levures et des champignons. Les parabènes sont plus actifs contre les bactéries Gram positif par rapport aux bactéries Gram négatif. Ils agissent également sur les deux phases germinative et végétative du développement microbien. En effet, la germination des spores est beaucoup plus sensible aux parabènes que la croissance végétative des champignons et des bactéries (Bomar, 1962 ; Watanabe & Takesue, 1976 cités par Soni *et al.*, 2005).

Bien que leur utilisation industrielle en tant que conservateurs remonte aux années 1920, leur mode d'action est encore mal connu. Ils agiraient probablement au niveau des

voies métaboliques clés des micro-organismes cibles. Les parabènes pourraient non seulement inhiber la synthèse de l'ADN et de l'ARN (Nes & Eklund, 1983 cité par Nguyen *et al.*, 2005), mais aussi la synthèse de certaines enzymes clés telles que les ATPases et les phosphotransférases (Ma & Marquis, 1996 cité par Nguyen *et al.*, 2005). Il a été démontré que les parabènes ont des effets sur les processus de transport à travers la membrane cellulaire (Freese *et al.*, 1973 cité par Nguyen *et al.*, 2005). Certaines études ont rapporté le potentiel de fixation des parabènes sur la membrane cytoplasmique bactérienne en provoquant sa dénaturation protéique, sa lyse et la dégradation de ses organites vitaux (Nguyen *et al.*, 2005). Au niveau cytoplasmique, les parabènes ont un effet inhibiteur important sur la consommation d'oxygène et donc sur la respiration microbienne, et cela en bloquant les mitochondries et en inhibant la plupart des enzymes oxydatives (Soni *et al.*, 2005). L'étude de Nguyen *et al.* (2005) sur les effets de l'EtP et du PrP sur les canaux mécano-sensibles d'*Escherichia coli* a montré que ces parabènes forcent l'ouverture de ces canaux osmo-régulateurs, entraînant ainsi un dérèglement du gradient osmotique et une fuite du contenu vital de la bactérie. Toutefois, certains micro-organismes peuvent survivre en présence des parabènes. Leur survie est ainsi conditionnée par la sécrétion d'une estérase pouvant hydrolyser la liaison ester des parabènes (Shiralkar *et al.*, 1978 cité par Soni *et al.*, 2005). Une autre étude a pu identifier la résistance de la bactérie *Pseudomonas cepacia* aux parabènes, celle-ci utilise le PrP, une fois hydrolysé, comme source de carbone (Close & Neilsen, 1976 cité par Soni *et al.*, 2005).

Il est à noter que les activités anti-microbiennes des parabènes sont proportionnelles à la longueur de la chaîne alkyle. En effet, une étude a démontré que le BuP et le PrP sont plus efficaces contre les espèces fongiques *Aspergillus*, *Fusarium* et *Penicillium* par rapport au MeP, montrant la plus faible activité anti-fongique. Cette étude a proposé également la possibilité de combiner les parabènes pour améliorer leur activité anti-fongique (Thompson, 1994 cité par Soni *et al.*, 2005). Plus la chaîne alkyle augmente, plus l'activité anti-microbienne augmente et plus l'hydro-solubilité des parabènes diminue (Liebert, 1984). Sachant que la croissance microbienne a lieu dans la phase aqueuse du produit, la quantité des parabènes dissous dans cette phase déterminera leur capacité de conservation. C'est la raison pour laquelle, le MeP et le PrP sont plus utilisés surtout dans les industries alimentaires (Soni *et al.*, 2005).

D'une manière générale, les parabènes sont performants dans des solutions acides, neutres ou légèrement alcalines. Cependant, à un pH supérieur à 8, les parabènes peuvent s'hydrolyser et perdre ainsi leur pouvoir anti-microbien (Aalto *et al.*, 1953 ; Rosen & Berke, 1973 cités par Soni *et al.*, 2005). Ainsi, en vertu de leurs propriétés de conservation, de leur faible volatilité et de leur stabilité thermique, les parabènes sont largement synthétisés à l'échelle industrielle et commercialisés dans divers produits d'usages fréquents et journaliers.

#### 1.4. Synthèse des parabènes

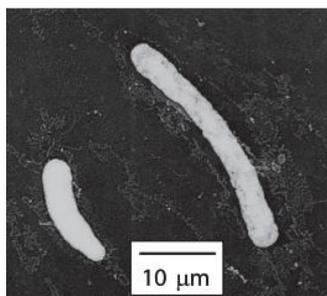
Les parabènes sont généralement synthétisés à l'échelle industrielle. Cependant, ces molécules sont naturellement présentes au niveau des denrées alimentaires et au niveau de certaines plantes. Elles sont également bio-synthétisées par certaines souches bactériennes.

D'une façon générale, les parabènes représentent une forme de défense des ces organismes face à la prolifération microbienne (Błędzka *et al.*, 2014 ; Soni *et al.*, 2005).

#### 1.4.1. Synthèse naturelle

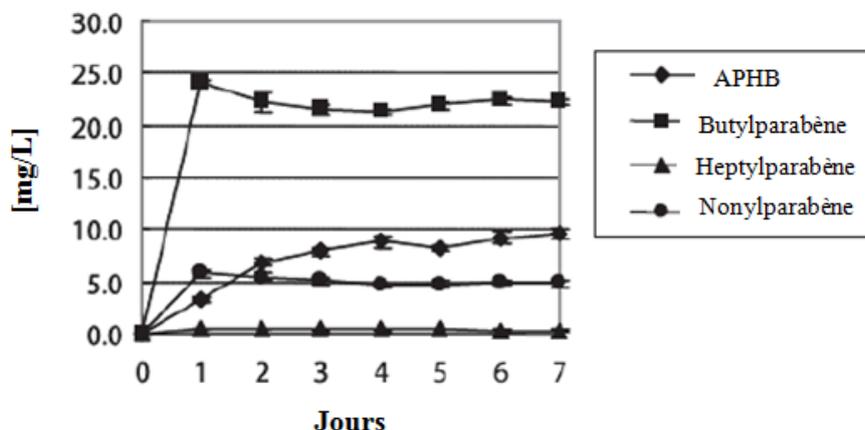
Les parabènes sont naturellement présents dans certains fruits et céréales ainsi que dans leurs produits de transformation. Par exemple, le MeP est un constituant de la chicouté, de la vanille Bourbon, du fruit de la passion jaune et du vin blanc. Le PrP a également été détecté au niveau de la partie aérienne de la plante *Stocksia brahuica* appartenant à la famille des *Sapindaceae* (Ali *et al.*, 1998 cité par Soni *et al.*, 2005).

L'étude menée par Peng *et al.* (2006) a pu montrer que les parabènes peuvent également être bio-synthétisés grâce à des micro-organismes marins, et plus particulièrement par la souche bactérienne A4B-17 du genre *Microbulbifer* (figure 4). Cette souche a été isolée à partir d'une ascidie (sous-embranchement *Tunicata* de la classe *Ascidacea*) dans les eaux côtières de Palau.



**Figure 4** : Micrographie électronique de la souche bactérienne A4B-17 (Peng *et al.*, 2006)

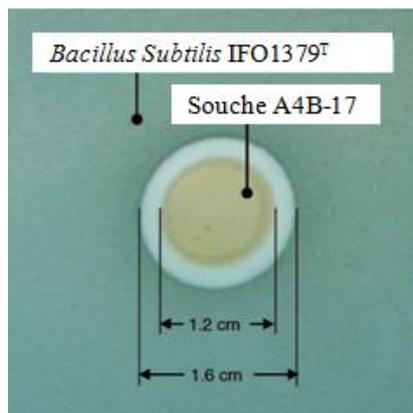
Pendant 7 j de culture à 30°C et dans un milieu nutritif spécifique (Marine Broth 2216), cette bactérie a pu produire une concentration de 10 mg/L d'APHB en plus de 24 mg/L du BuP, de 0,4 mg/L d'heptylparabène et de 6 mg/L du nonylparabène (figure 5).



**Figure 5** : Cinétique de la biosynthèse de l'APHB et de ses esters par la souche bactérienne A4B-17 (Peng *et al.*, 2006)

D'un point de vue biosynthèse de parabènes, l'A4B-17 a été la plus performante par rapport à 23 autres souches marines du même genre.

Après avoir vérifié la capacité biologique de cette souche à produire l'APHB et ses trois formes de parabènes, l'étude de Peng *et al.* (2006) a montré que cette biosynthèse n'est qu'un moyen de défense pour la bactérie. En effet, les métabolites secondaires synthétisés ont altéré la croissance et l'activité d'autres micro-organismes au voisinage d'A4B-17. Ainsi, A4B-17 a pu exercer une activité anti-microbienne grâce à la production des parabènes. Celle-ci se manifeste par la formation d'une zone d'inhibition de 0,4 cm de diamètre autour de la bactérie empêchant le développement de *Bacillus subtilis* (figure 6).



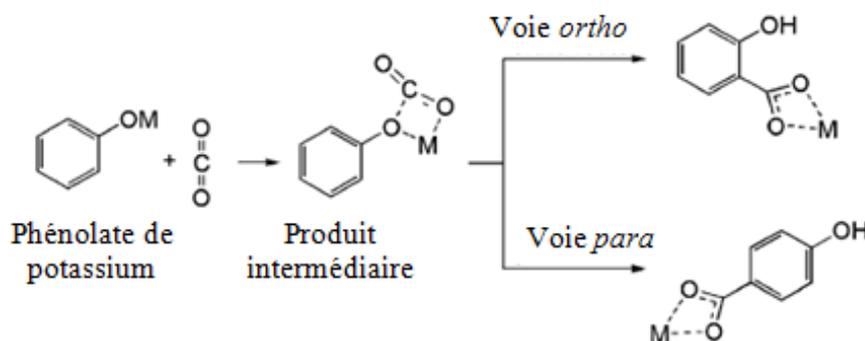
**Figure 6 :** Zone d'inhibition de la souche A4B-17 avec *Bacillus subtilis* (Peng *et al.*, 2006)

#### 1.4.2. Synthèse industrielle

Les parabènes sont chimiquement synthétisés à partir de l'APHB et d'un alcool dont le choix dépend de la longueur de la chaîne alkyle d'intérêt. Cette synthèse se réalise généralement en deux étapes : la réaction de Kolbe-Schmitt produisant l'APHB suivie d'une réaction d'estérification produisant le parabène d'intérêt.

**ÉTAPE 1 :** La réaction de Kolbe-Schmitt permet, par carboxylation du phénolate de potassium (en présence du dioxyde de carbone), d'obtenir l'APHB. En général, le produit de cette réaction est un mélange de plusieurs acides hydroxybenzoïques d'intérêts, tels que l'acide salicylique (produit *ortho*) et l'APHB (produit *para*) (figure 7). Ces acides sont synthétisés depuis plus d'un siècle pour la production industrielle de nombreux produits pharmaceutiques, antiseptiques, fongicides et de teinture.

Il est à noter que la nature du mélange de produits de réaction dépend du métal alcalin utilisé. Par exemple, la carboxylation du phénolate de sodium aboutit à un produit principalement formé d'acide salicylique alors que la même réaction avec le phénolate de potassium produit un mélange d'acide salicylique et d'APHB à proportions différentes (Marcović *et al.*, 2006). De plus, pour une plage de température comprise entre 100 et 150°C, le pourcentage de l'APHB produit de la carboxylation du phénolate de potassium est au moins 13 fois supérieur au pourcentage résultant de la même réaction avec le phénolate de sodium (Lindsey & Jeskey, 1957). C'est la raison pour laquelle, la potasse (KOH) est utilisée pour produire l'APHB à l'échelle industrielle.



**Figure 7** : Schéma de la réaction de Kolbe-Schmitt,  $M$  est le métal alcalin : le potassium ( $K$ ) dans le cas de cette figure (Marcović *et al.*, 2006)

La température et la pression ont un effet sur les produits de la réaction, notamment sur le rendement en APHB. L'étude de Lindsey & Jeskey (1957) a conclu que dans la réaction de carboxylation du phénolate de potassium à des pressions constantes élevées, le rendement en produit *para* diminue avec l'augmentation de la température. En revanche, le rendement en produit *para* de la même réaction augmente en fonction de la température et sous des conditions de pression atmosphérique. Idéalement, la synthèse industrielle de l'APHB est optimale pour une température aux alentours de 140°C et sous une pression de 5 atm.

**ÉTAPE 2** : Une fois l'APHB synthétisé, les parabènes sont produits par estérification de cet acide avec l'alcool correspondant et en présence d'un catalyseur acide, tel que l'acide sulfurique. Suite à la neutralisation du catalyseur par la soude caustique, le produit est cristallisé par refroidissement, centrifugé, lavé, séché sous vide et broyé (Liebert, 1984).

## 1.5. Utilité et usage industriel des parabènes

### 1.5.1. Utilité des parabènes

#### 1.5.1.1. Avantages des parabènes en tant qu'agents de conservation

Les parabènes se distinguent par plusieurs propriétés justifiant leur utilisation comme conservateurs dans de nombreuses formulations industrielles (Guadarrama *et al.*, 2008 ; Rastogi *et al.*, 1995 cités par Błędzka *et al.*, 2014 ; Soni *et al.*, 2005 ; Terasaki *et al.*, 2012) :

- Ils possèdent un *large spectre d'activité anti-microbienne*, contre les levures, les moisissures et les bactéries ;
- Ils présentent non seulement une *stabilité chimique* pour un intervalle de pH allant de 4,5 à 7,5, mais aussi une *stabilité thermique* même à des températures très élevées. Les produits conservés par des parabènes peuvent ainsi suivre une stérilisation sans altération de l'activité anti-microbienne des parabènes. Les parabènes sont également *peu volatils et résistent à une hydrolyse* dans de l'eau chaude ou froide ;

- Ils sont suffisamment *hydro-solubles* pour avoir une concentration efficace au niveau de la phase aqueuse du produit (phase où normalement les micro-organismes se développent) ;
- Ils ont des *coûts de production faibles* ;
- Ils ont des propriétés organoleptiques favorables à leur utilisation, ils sont *inodores* et *insipides* ;
- Ils n'entraînent *pas* une *décoloration* du produit fini et n'altèrent *pas* sa *consistance* et son *aspect* ;

De plus, les parabènes sont classés parmi les *composés* généralement considérés comme *sûrs* (GRAS) et sont *approuvés* pour leur usage industriel par l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) et par les règlements de l'Union Européenne (Błędzka *et al.*, 2014).

### 1.5.1.2. Limites des parabènes en tant qu'agents de conservation

Il est clair que les parabènes sont des conservateurs dont les propriétés se rapprochent de celles d'un conservateur idéal. Cependant, l'utilité industrielle des parabènes se heurte à un certain nombre de limites. En effet, leur activité anti-bactérienne est très faible face aux bactéries du genre *Pseudomonas*. L'étude réalisée par Close & Nielsen (1976) a conclu que la souche bactérienne *Pseudomonas cepacia* est capable, via la synthèse de l'estérase, d'hydrolyser la liaison ester du MeP et du PrP et d'utiliser les produits d'hydrolyse comme sources de carbone. De même, l'étude de Valkova *et al.* (2001) a également montré la capacité de la bactérie *Enterobacter cloacae* à hydrolyser 500 mg/L du MeP, d'EtP et du PrP en moins de 2 h. En outre, l'activité des parabènes peut être altérée par d'autres facteurs tels que le pH du produit fini, sa teneur en huile et la présence de surfactants et de certains pigments :

- Le *pH du produit fini* conditionne l'efficacité des parabènes en tant qu'agents conservateurs. En effet, un pH alcalin supérieur à 8 peut entraîner une hydrolyse des parabènes et donc une perte de leurs propriétés anti-microbiennes. Cependant, la longueur de la chaîne alkyle peut augmenter la résistance des parabènes à l'hydrolyse. Généralement, les parabènes sont performants à un pH acide, neutre ou légèrement alcalin (Aalto *et al.*, 1953 ; Rosen & Berke, 1973 cités par Soni *et al.*, 2005).
- Les parabènes peuvent être inactivés lorsque le produit à conserver contient une *fraction huileuse*, tel est le cas des émulsions et des crèmes. En effet, les parabènes sont censés se partager en fonction de leurs solubilités dans les phases aqueuse et huileuse. Dans le cas où les parabènes utilisés sont liposolubles (à chaînes alkyles longues), le produit fini peut développer dans sa phase aqueuse dépourvue de conservateurs, des micro-organismes, puisque les parabènes se sont transférés dans la phase huileuse du produit. C'est la raison pour laquelle, dans certains produits, le coefficient de partage octanol-eau des parabènes devrait être le plus faible possible (Charnock & Finsrud, 2007).

- La présence de certains *surfactants* aussi appelés *tensioactifs* dans le produit fini peut engendrer une solubilisation micellaire des parabènes. Ces conservateurs complexés dans la micelle lipidique se trouvent ainsi inactivés. Les tensioactifs sont utilisés dans les émulsions (produits contenant deux phases : huile et eau). Ils possèdent une tête hydrophile et une queue hydrophobe. Etant donné que les parabènes présentent un caractère hydrophobe, ils seront piégés dans la micelle lipidique. Il est à noter que le potentiel inhibiteur des tensioactifs, surtout non ioniques, vis-à-vis des parabènes augmente en fonction de leur lipo-solubilité (Liebert, 1984 ; Vlasenko *et al.*, 2009).
- L'adsorption des *pigments* sur les parabènes peut altérer leur activité anti-microbienne. L'étude de Sakamoto *et al.* (1987) a montré que le pigment bleu outremer a engendré le degré d'inactivation le plus élevé, suivi par le talc, le dioxyde de titane et les oxydes de fer rouge et jaune.

Mis à part ces limites et tenant compte de la combinaison de tous les avantages, il serait relativement difficile de trouver un conservateur satisfaisant toutes ces propriétés et pouvant ainsi remplacer les parabènes pour la conservation de divers produits (Błędzka *et al.*, 2014). C'est la raison pour laquelle les parabènes trouvent un large usage industriel.

### 1.5.2. Usage industriel

En 1920, les parabènes ont été introduits dans les formulations de produits cosmétiques. En vertu de leur utilité, ces conservateurs peuvent être utilisés seuls ou en association avec d'autres molécules afin d'optimiser leur activité anti-microbienne. Dès lors, les parabènes trouvent de plus en plus d'utilisations industrielles et sont souvent présents dans les produits cosmétiques, pharmaceutiques, alimentaires ainsi que dans d'autres produits industriels (Błędzka *et al.*, 2014).

#### 1.5.2.1. Usage en association

Pour se rapprocher des caractéristiques d'un conservateur idéal et améliorer l'utilité des parabènes, il est possible de faire face aux limites de ce conservateur et cela en l'utilisant en association avec d'autres molécules.

Il est à noter que le coefficient de partage octanol-eau est à la fois un indicateur des caractères hydrophile et lipophile de tout agent conservateur. En effet, la solubilité des parabènes dans l'eau détermine l'efficacité de leur activité anti-microbienne vu que les micro-organismes se développent généralement dans la phase aqueuse du produit. La solubilité des parabènes dans la phase huileuse du produit détermine leur interaction avec la membrane lipidique des micro-organismes (Mussard, 2006). Tenant compte de la proportionnalité de la longueur de la chaîne alkyle avec la lipophilie des parabènes et de sa relation inverse avec leur hydro-solubilité, différentes interventions industrielles sont possibles pour optimiser l'utilité de ce conservateur :

- Les combinaisons de *parabènes à différentes longueurs de chaîne alkyle* permettent d'élargir leur spectre d'activité, vu que ces agents combinés peuvent agir d'une manière

synergique ou additive. Ainsi, l'étude de Gilliland *et al.* (1992) a pu démontrer que la combinaison du MeP et du PrP engendre un effet anti-microbien additif.

- L'ajout d'*agents solubilisants* ou de *co-solvants* permet d'améliorer l'efficacité des parabènes. Darwish & Bloomfield (1997) ont rapporté une augmentation de l'activité anti-microbienne du MeP et du PrP en présence d'éthanol, du propylène glycol et du glycérol. La synergie des parabènes avec les co-solvants pourrait expliquer l'amélioration de leurs effets sur les membranes cellulaires microbiennes.
- La synergie des parabènes avec d'*autres conservateurs* tels que l'Éthylène Diamine Tétracétique (EDTA) permet d'améliorer son activité anti-microbienne. En effet, l'EDTA est un agent chélateur de cations métalliques. Ces derniers, nécessaires à la croissance microbienne et absents dans le milieu car chélatés par l'EDTA, ne sont plus disponibles pour la prolifération des micro-organismes (Mussard, 2006).

### 1.5.2.2. Domaines d'usages industriels

#### 1.5.2.2.1. Industries de produits alimentaires

Les parabènes sont utilisés dans les industries alimentaires depuis plus de 50 ans. Au fil des années, ils sont de plus en plus employés et à des concentrations variant entre 450 et 2000 ppm dans plusieurs catégories d'aliments y compris les graisses, les huiles, les substituts du sucre, les jus de fruits et les produits laitiers congelés (Daniel, 1986 cité par Soni *et al.*, 2005). En effet, une augmentation de 30 fois de l'utilisation des parabènes dans le domaine alimentaire a été notée entre 1960 et 1970. Cette famille de conservateurs est principalement présente dans (Soni *et al.*, 2005):

- Les gâteaux, les pâtisseries, les pâtes à tartes, les glaçages, les nappages et les garnitures (0,03-0,06% avec un rapport de 3:1 de MeP/PrP) ;
- Les boissons gazeuses (0,03-0,05% avec un rapport de 2:1 de MeP/PrP) ;
- Les crèmes et les pâtes (0,1% avec une combinaison de parabènes) ;
- Les confitures, les gelées et les conserves (0,07% avec un rapport de 2:1 de MeP/PrP) ;
- Les olives et les cornichons (0,1% avec une combinaison de parabènes) ;
- Les sirops (0,07% avec une combinaison de parabènes)

Il est à noter que le MeP et le PrP sont les plus employés dans le domaine de l'alimentation du fait de leur grande solubilité dans la phase aqueuse, où le développement microbien se déroule normalement. Cependant, ces molécules à courtes chaînes alkyles ont un pouvoir anti-microbien moyen par rapport aux autres parabènes à chaînes alkyles plus longues (Routeledge *et al.*, 1998). C'est la raison pour laquelle un usage en associant divers parabènes (à différents  $\log K_{ow}$ ) est souvent préféré dans les formulations alimentaires. Il est également à noter que certains parabènes comme le MeP et le PrP peuvent être utilisés comme additifs alimentaires indirects, et cela en tant que conservateurs intégrés dans les matériaux d'emballage des aliments (Liebert, 1984).

### 1.5.2.2.2. Industries de produits cosmétiques et de soins personnels

Les parabènes sont introduits dans les formulations cosmétiques depuis plus de 50 ans, parallèlement à leur introduction dans les produits alimentaires (Weber, 1993 cité par Soni *et al.*, 2005). En effet, ils sont largement employés dans ce domaine grâce à leurs propriétés organoleptiques ne perturbant pas la qualité du produit fini ainsi qu'à leur stabilité chimique n'entraînant pas de modification d'aspect et/ou de texture des produits cosmétiques (Soni *et al.*, 2005). Ces agents de conservation peuvent être introduits, individuellement ou en combinaison, dans toutes les catégories des produits cosmétiques et de soins personnels, et peuvent ainsi communiquer avec la peau, les cheveux et le cuir chevelu, les lèvres, les muqueuses buccales, oculaires et vaginales, les aisselles et les ongles (Soni *et al.*, 2005).

Le PrP et le MeP sont les plus utilisés et sont présents dans presque tous les types de produits cosmétiques (Berke *et al.*, 1982 ; Jackson, 1992 cités par Soni *et al.*, 2005). En effet, l'étude de Pouillot *et al.* (2006) a indiqué la présence des parabènes dans environ 80% des produits de soins personnels. Une étude réalisée en 1995 a trouvé que les parabènes sont présents dans 77% des démaquillants (n = 57) et dans 99% des crèmes et des lotions (n = 158) (Rastogi *et al.*, 1995). Cette même étude a pu conclure à propos de la préférence industrielle du MeP, EtP et du PrP par rapport aux BuP et BzP dans les formulations cosmétiques. Une autre étude norvégienne a également révélé la présence des parabènes dans 32% des 117 produits de soins pour les bébés (Eriksson *et al.*, 2008). D'après Błędzka *et al.* (2014), le BuP est présent dans presque 13% des produits cosmétiques et de soins personnels, tandis que le PrP et/ou le MeP sont présents dans à peu près 50% de ces produits. D'après les données de la FDA, le nombre de formulations cosmétiques conservées par des parabènes a été 1,7 fois plus élevé en 2006 par rapport à 1981. En effet, les parabènes ont été présents dans 13 200 formulations en 1981, alors qu'en 2006, ils ont été présents dans 22 000 formulations (Błędzka *et al.*, 2014).

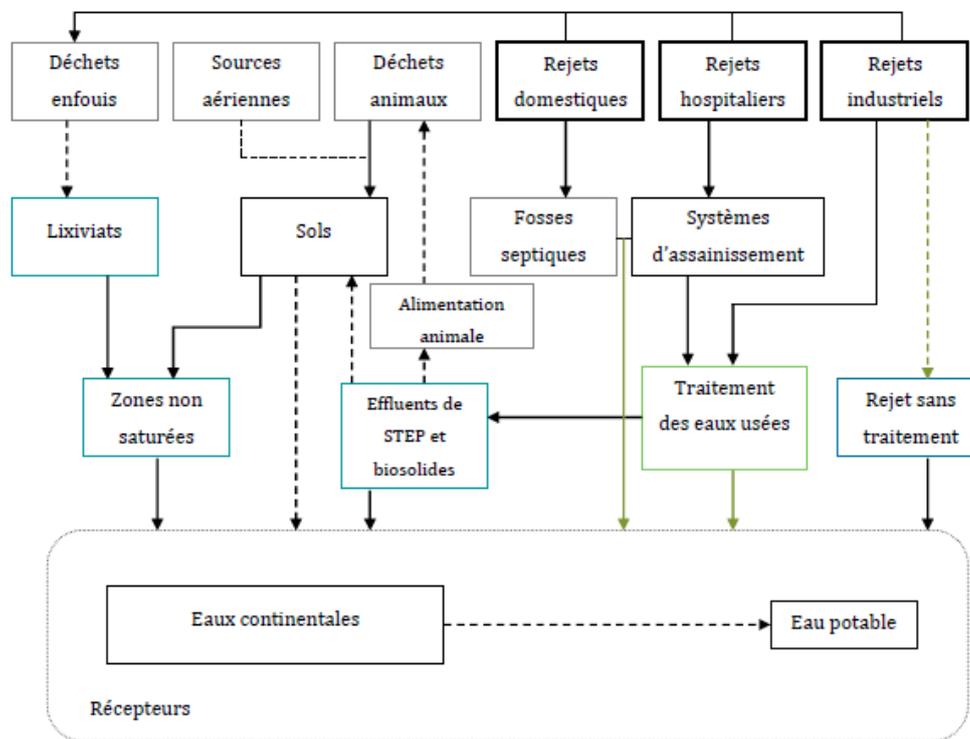
### 1.5.2.2.3. Industries de produits pharmaceutiques

La première utilisation des parabènes dans les médicaments remonte vers 1924, année à partir de laquelle ces conservateurs sont devenus fréquemment introduits dans une grande variété de formulations pharmaceutiques. Les parabènes sont largement présents dans les sirops, les solutions injectables, les suppositoires, les pilules, les contraceptifs et les anesthésiques. Généralement, le MeP et le PrP sont très utilisés, en tant que conservateurs, dans plusieurs médicaments en vente libre ou Over The Counter (OTC). Le PrP est l'un des anti-fongiques les plus employés dans ce domaine. Il est à noter que les combinaisons de parabènes sont plus efficaces que les parabènes individuels (Liebert, 1984 ; Soni *et al.*, 2005) et que les concentrations des parabènes varient selon le produit pharmaceutique, mais dépassent rarement 1% (Orth, 1980 cité par Soni *et al.*, 2005).

**CHAPITRE 2 : Comportement et devenir des parabènes dans l'environnement**

**2.1. Sources des parabènes dans l'environnement**

La large utilisation des parabènes dans les formulations de produits pharmaceutiques, alimentaires, cosmétiques et de soins personnels est à l'origine de leur ubiquité dans l'environnement. Les STEP constituent la principale source de contamination du milieu naturel par ces micropolluants (Błędzka *et al.*, 2014) qui sont détectés au niveau des eaux continentales (annexe 1), des sédiments (annexe 2), des sols et des organismes vivants (figure 1). Les rejets industriels directs et les sols participent également à la pollution des milieux aquatiques continentaux par les parabènes. Toutefois, peu de données sont publiées sur ces sources (Haman, 2014). Les différentes sources et voies possibles de pollution par les parabènes sont présentées dans la figure 1 et la figure 8.



**Légende :**

- Sources majeures
- Sources mineures
- Contamination indirecte
- Contamination directe
- Principale voie d'élimination
- Voie majeure
- - - -> Voie mineure
- Fuites

**Figure 8 :** Sources et voies possibles de pollution des milieux aquatiques par les parabènes (Lapworth *et al.*, 2012 cité par Haman, 2014)

### 2.1.1. Rôle des industries

Les parabènes sont principalement utilisés comme agents de conservation dans les produits cosmétiques, alimentaires et pharmaceutiques. Toutefois, ils peuvent également être utilisés dans les produits industriels tels que les cigarettes, certaines formulations chimiques de vernis et colles, les produits hygiéniques et les produits d'alimentation animale (Andersen, 2008 ; Soni *et al.*, 2005). Les décharges de ces industries constituent une voie de contamination directe des milieux aquatiques (figure 8). Cependant, il n'existe pas de données publiées sur ce type de décharge, bien que certaines études ont montré que la présence des parabènes est plus marquée au niveau des zones côtières et des eaux de surface à proximité des industries (Jonkers *et al.*, 2009a ; Kusk *et al.*, 2011 ; Yu *et al.*, 2011).

### 2.1.2. Rôle des STEP

#### 2.1.2.1. Influent des STEP

Plusieurs auteurs (Canosa *et al.*, 2006 ; Kusk *et al.*, 2011 ; Teerlink *et al.*, 2012) ont noté des concentrations différentes de parabènes au niveau des eaux brutes, selon le type d'eaux usées arrivant à la STEP (eaux usées domestiques, industrielles ou hospitalières) et la taille de la zone urbaine. Les eaux usées urbaines constituent l'une des principales sources de dissémination de substances chimiques, dont les parabènes, dans les milieux aquatiques. En effet, la majorité des parabènes utilisés dans les produits ménagers courants, à savoir le MeP, l'EtP, le PrP, le BuP, l'i-BuP et le BzP, sont détectés au niveau des eaux usées brutes (tableau 3) mais aussi des eaux usées traitées des STEP (tableau 4).

**Tableau 3** : Concentrations des parabènes (en ng/L) au niveau des influents des STEP de différents pays (Gera-Matta, 2013)

| Pays     | Parabènes | Min   | Max   | N  | n > LOQ | Références                             |
|----------|-----------|-------|-------|----|---------|----------------------------------------|
| Danemark | MeP       | 7600  | 17600 | -  | -       | (Andersen <i>et al.</i> , 2007)        |
|          | EtP       | 3250  | 3950  | -  | -       |                                        |
|          | PrP       | 7900  | 10700 | -  | -       |                                        |
|          | BuP       | 1300  | 1900  | -  | -       |                                        |
|          | i-BuP     | 770   | 1050  | -  | -       |                                        |
| Espagne  | MeP       | 1926  | 5138  | 16 | 16      | (González-Mariño <i>et al.</i> , 2009) |
|          | EtP       | 452   | 549   | 16 | 16      |                                        |
|          | PrP       | 1147  | 1302  | 16 | 16      |                                        |
|          | BuP       | 150   | 181   | 16 | 16      |                                        |
|          | i-BuP     | 83,6  | 89,1  | 16 | 16      |                                        |
|          | BzP       | < LOQ | < LOQ | 16 | 0       | (Pedrouzo <i>et al.</i> , 2009)        |
|          | MeP       | 1658  | 4427  | 3  | 3       |                                        |
|          | EtP       | 196   | 625   | 3  | 3       |                                        |
|          | PrP       | 77    | 1945  | 3  | 3       |                                        |
|          | BzP       | < LOD | < LOD | 3  | 0       |                                        |
|          | MeP       | 430   | 2920  | 4  | -       | (Canosa <i>et al.</i> , 2006)          |
|          | EtP       | 52    | 210   | 4  | -       |                                        |
|          | PrP       | 230   | 810   | 4  | -       |                                        |
|          | BuP       | 20    | 86    | 4  | -       |                                        |

|                   |              |       |      |   |   |                                 |
|-------------------|--------------|-------|------|---|---|---------------------------------|
| <b>Suisse</b>     | <b>MeP</b>   | 65    | 9880 | 7 | 7 | (Jonkers <i>et al.</i> , 2009b) |
|                   | <b>EtP</b>   | 2,2   | 719  | 7 | 7 |                                 |
|                   | <b>PrP</b>   | 43    | 1540 | 7 | 7 |                                 |
|                   | <b>BuP</b>   | 9,7   | 864  | 7 | 7 |                                 |
|                   | <b>BzP</b>   | < 0,2 | 4,1  | 7 | - |                                 |
| <b>Etats-Unis</b> | <b>PrP</b>   | 760   | 2000 | - | - | (Trenholm <i>et al.</i> , 2008) |
|                   | <b>i-BuP</b> | 82    | 390  | - | - |                                 |
| <b>Belgique</b>   | <b>MeP</b>   | 2,1   | -    | - | - | (Benijts <i>et al.</i> , 2004)  |
|                   | <b>EtP</b>   | -     | -    | - | - |                                 |
|                   | <b>PrP</b>   | 3,1   | -    | - | - |                                 |
| <b>Canada</b>     | <b>MeP</b>   | 100   | 1470 | 8 | 8 | (Lee <i>et al.</i> , 2005)      |
|                   | <b>EtP</b>   | 20    | 270  | 8 | 8 |                                 |
|                   | <b>PrP</b>   | 200   | 2430 | 8 | 8 |                                 |
|                   | <b>BuP</b>   | 20    | 260  | 8 | 8 |                                 |

LOD : limite de détection ; LOQ : limite de quantification

Le MeP et le PrP sont les plus fréquemment mesurés au niveau des influents des STEP, suivis par l'EtP. Le BuP et l'i-BuP sont également détectés mais à des niveaux inférieurs. Quant au BzP, il est rarement détecté à des concentrations dépassant les LOQ des études. Le MeP est mesuré à des concentrations de l'ordre de plusieurs centaines à plusieurs milliers de ng/L au niveau des influents des STEP, excepté en Belgique où Benijts *et al.* (2004) ont rapporté des concentrations faibles de l'ordre de 2,1 ng/L. Les niveaux (min-max) les plus élevés en MeP sont mesurés par Andersen *et al.* (2007) au Danemark (7600-17600 ng/L). Les concentrations de MeP enregistrées en Espagne par González-Mariño *et al.* (2009), Pedrouzo *et al.* (2009) et Canosa *et al.* (2006) ainsi qu'en Suisse par Jonkers *et al.* (2009b) traduisent une contamination moyenne par rapport aux concentrations relevées dans la littérature (tableau 3). En effet, les concentrations moyennes des parabènes au niveau des influents des STEP en Suisse sont de l'ordre de 724, 129, 430, 211 et 0,2 ng/L respectivement pour le MeP, l'EtP, le PrP, le BuP et le BzP (Jonkers *et al.*, 2009b). Les concentrations maximales respectives du MeP, d'EtP, du PrP et du BuP au niveau de l'entrée des STEP en Espagne sont généralement de l'ordre de 2920, 210, 810 et 86 ng/L (Canosa *et al.*, 2006). Il est à noter que cette même étude a relevé, au niveau des eaux usées issues des hôpitaux en Espagne, des concentrations maximales de 1480 et de 1220 ng/L respectivement pour le MeP et le PrP (Canosa *et al.*, 2006). Il est à souligner que les concentrations des parabènes au niveau des eaux à l'entrée des STEP au Danemark présentent une faible variabilité (Andersen *et al.*, 2007) ; les niveaux (min-max) enregistrés sont de 7900-10700 ng/L pour le PrP, 3250-3950 ng/L pour l'EtP, 1300-1900 ng/L pour le BuP et 770-1050 ng/L pour l'i-BuP (tableau 3). Lee *et al.* (2005) ont détecté, au niveau des influents de 8 STEP au Canada, des concentrations comprises entre 20 et 2430 ng/L pour les MeP, EtP, PrP et BuP. Le PrP, dans ce cas, est majoritairement le plus concentré dans ces influents avec une concentration variant entre 200 et 2430 ng/L (tableau 3).

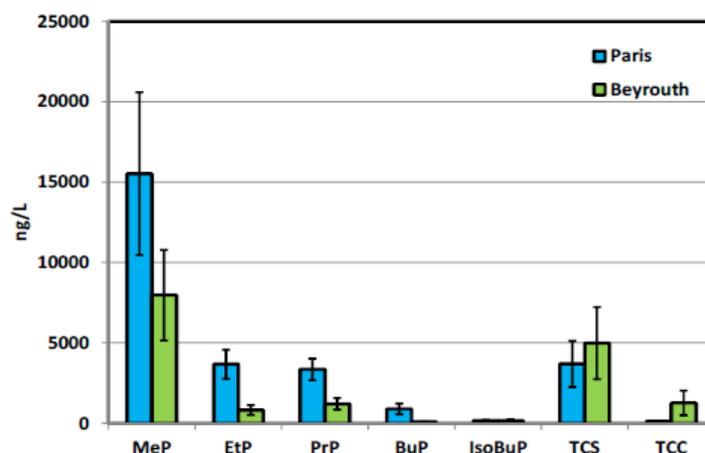
D'une manière générale, le MeP et le PrP sont les plus fréquemment détectés et à des concentrations élevées au niveau des eaux usées aux entrées des STEP. Cela s'explique par leur forte utilisation dans les formulations cosmétiques, de soins personnels et pharmaceutiques en comparaison avec les autres parabènes (Rastogi *et al.*, 1995 ; Soni *et al.*,

2005). L'EtP, le BuP et l'i-BuP sont également détectés, mais à des concentrations inférieures (de quelques ng/L à quelques centaines de ng/L) (Canosa *et al.*, 2006 ; Jonkers *et al.*, 2009a ; Kasprzyk-Hordern *et al.*, 2008a). L'i-PrP est détecté à très basses fréquences et à des concentrations faibles, de l'ordre du ng/L (González-Mariño *et al.*, 2011 ; Ramírez *et al.*, 2012). La fréquence de détection du BzP est également très faible avec des concentrations ne dépassant pas les quelques dizaines de ng/L (Jonkers *et al.*, 2009a).

Des études ont trouvé une certaine proportionnalité entre la concentration des parabènes dans les eaux brutes des STEP et la saison. Pedrouzo *et al.* (2009) ont observé, au printemps, les concentrations les plus fortes en MeP, EtP et PrP dans les eaux usées en Espagne. Pendant les saisons sèches, les parabènes sont plus concentrés dans les influents. En effet, cela pourrait s'expliquer par l'intensification de l'usage des produits cosmétiques et de soins personnels tels que les écrans solaires (Jonkers *et al.*, 2009a ; Kasprzyk-Hordern *et al.*, 2009 cités par Haman, 2014). D'autres études ont rapporté la variation des concentrations des parabènes en fonction de l'heure et du jour de l'échantillonnage. En effet, des pics de concentration dans les influents des STEP sont détectés pendant les heures quotidiennes de toilette et surtout pendant les jours de semaine par rapport aux jours de week-end (Yu *et al.*, 2011 cité par Haman, 2014).

#### 2.1.2.1.1. Cas des émissaires de Beyrouth et de Paris

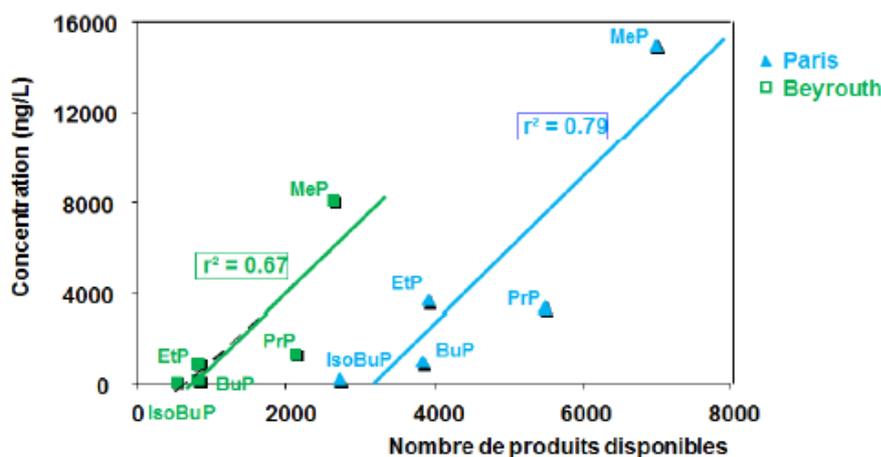
L'étude de Geara-Matta (2013) a comparé les concentrations des parabènes au niveau des émissaires de Beyrouth et de Paris et a conclu que les eaux usées résiduaires urbaines des émissaires parisiens sont significativement plus concentrées en parabènes que celles à Beyrouth. Le MeP, l'EtP et le PrP ont les concentrations les plus élevées dans les eaux usées des deux pays tandis que le BzP n'est pas détecté dans aucun des deux émissaires. Le MeP présente les niveaux les plus élevés dans les deux émissaires avec des concentrations maximales pouvant atteindre 21 et 11 µg/L respectivement pour les émissaires de Paris et de Beyrouth (figure 9).



**Figure 9** : Comparaison des concentrations totales (moyennes  $\pm$  écart-types) des différents parabènes au niveau des émissaires de Paris et de Beyrouth (Le TCS : triclosan et le TCC : triclocarban ne font pas l'objet d'étude dans ce mémoire) (Geara-Matta, 2013)

La consommation et l'usage fréquents des produits conservés par des parabènes participent à la contamination de l'environnement par ces micropolluants. En effet, les rejets quotidiens des eaux usées domestiques ne sont pas exempts de parabènes issus de l'application journalière des produits cosmétiques et de soins personnels (démaquillants, shampoings, dentifrices,...). Cependant, les parabènes ingérés à partir des médicaments et des aliments sont rapidement métabolisés et éliminés dans les urines majoritairement sous forme de métabolites, qui rejoindront, à leur tour, les eaux usées domestiques (Haman, 2014). Il est à noter que la plupart des recherches se sont focalisées sur les impacts environnementaux des parabènes et non pas de leur métabolites issus de l'élimination urinaire (Haman *et al.*, 2015).

L'étude de Geara-Matta (2013) s'est également focalisée sur la corrélation qui existe entre les concentrations des parabènes au niveau des émissaires étudiés (figure 9) et le nombre de produits cosmétiques disponibles sur les marchés locaux de chaque pays (figure 10).



**Figure 10** : Liens entre les concentrations totales des parabènes dans les émissaires de Beyrouth et de Paris et le nombre de produits cosmétiques contenant des parabènes disponibles dans les marchés intérieurs des deux pays (Geara-Matta, 2013)

Ainsi, le Liban et la France (niveaux de développement différents) montrent la même tendance puisque que plus le nombre de formulations cosmétiques existantes sur les marchés augmente, plus les concentrations des parabènes dans les eaux usées urbaines augmentent (avec des coefficients de détermination ( $r^2$ ) statistiquement significatifs) (figure 10). Il est à noter que les résultats de cette étude rejoignent ceux des études affirmant que le MeP, l'EtP, le PrP et le BuP sont les plus fréquemment présents au niveau des STEP du fait de leur fort emploi dans les formulations cosmétiques (González-Mariño *et al.*, 2011 ; Ibn Hadj Hassine *et al.*, 2011 ; Jonkers *et al.*, 2009a ; Kasprzyk-Hordern *et al.*, 2009 ; Lee *et al.*, 2005).

#### 2.1.2.2. Effluents des STEP

Plusieurs études ont montré que le rendement des STEP dans l'élimination des parabènes est généralement supérieur à 90%, ce qui réduit significativement les concentrations au niveau des rejets par rapport à celles au niveau des eaux brutes. Selon plusieurs études, l'abattement des parabènes est pratiquement complet suite à l'étape du

traitement biologique (Trenholm *et al.*, 2008 cité par Haman *et al.*, 2015). Les concentrations des parabènes dans les effluents varient de quelques à plusieurs dizaines de ng/L. Le MeP et le PrP sont les plus fréquemment détectés et à fortes concentrations dans les effluents. Le BuP et l'i-BuP sont également détectés, mais moins fréquemment et à des concentrations inférieures (tableau 4).

**Tableau 4** : Concentrations des parabènes (en ng/L) au niveau des effluents des STEP de différents pays (Geara-Matta, 2013)

| Pays       | Parabènes | Min    | Max   | N     | n > LOQ | Références                      |                                        |
|------------|-----------|--------|-------|-------|---------|---------------------------------|----------------------------------------|
| Danemark   | MeP       | 20     | 56    | -     | -       | (Andersen <i>et al.</i> , 2007) |                                        |
|            | EtP       | 8      | 14    | -     | -       |                                 |                                        |
|            | PrP       | 15     | 31    | -     | -       |                                 |                                        |
|            | BuP       | -      | -     | -     | -       |                                 |                                        |
|            | i-BuP     | -      | -     | -     | -       |                                 |                                        |
| Etats-Unis | PrP       | 0,26   | 2,6   | -     | -       | (Trenholm <i>et al.</i> , 2008) |                                        |
|            | i-BuP     | < 0,25 | 0,31  | -     | -       |                                 |                                        |
| Espagne    | MeP       | < LOD  | < LOQ | 3     | 0       | (Pedrouzo <i>et al.</i> , 2009) |                                        |
|            | EtP       | < LOD  | 48    | 3     | 1       |                                 |                                        |
|            | PrP       | < LOD  | 39    | 3     | 2       |                                 |                                        |
|            | BzP       | < LOD  | < LOQ | 3     | 0       |                                 |                                        |
|            | Espagne   | MeP    | < LOQ | 1,5   | 16      | 8                               | (González-Mariño <i>et al.</i> , 2009) |
|            |           | EtP    | < LOQ | < LOQ | 16      | 16                              |                                        |
|            |           | PrP    | < LOQ | < LOQ | 16      | 16                              |                                        |
|            |           | BuP    | < LOQ | 3,6   | 16      | 8                               |                                        |
|            |           | i-BuP  | < LOQ | < LOQ | 16      | 16                              |                                        |
|            |           | BzP    | < LOQ | < LOQ | 16      | 16                              |                                        |
|            | Espagne   | MeP    | < LOD | < LOD | 4       | -                               | (Canosa <i>et al.</i> , 2006)          |
|            |           | EtP    | < LOD | < LOD | 4       | -                               |                                        |
|            |           | PrP    | < LOD | 64    | 4       | -                               |                                        |
|            |           | BuP    | < LOD | < LOD | 4       | -                               |                                        |
| Suisse     | MeP       | 4,6    | 423   | 7     | -       | (Jonkers <i>et al.</i> , 2009b) |                                        |
|            | EtP       | < 0,3  | 17    | 7     | -       |                                 |                                        |
|            | PrP       | < 0,5  | 28    | 7     | -       |                                 |                                        |
|            | BuP       | < 0,2  | 12    | 7     | -       |                                 |                                        |
|            | BzP       | 0,2    | 16    | 7     | -       |                                 |                                        |
| Canada     | MeP       | 20     | 30    | 8     | 7       | (Lee <i>et al.</i> , 2005)      |                                        |
|            | EtP       | < LOD  | < LOD | 8     | 8       |                                 |                                        |
|            | PrP       | < LOD  | 40    | 8     | 6       |                                 |                                        |
|            | BuP       | < LOD  | 10    | 8     | 1       |                                 |                                        |
| Belgique   | MeP       | 3,9    | -     | -     | -       | (Benijts <i>et al.</i> , 2004)  |                                        |
|            | EtP       | -      | -     | -     | -       |                                 |                                        |
|            | PrP       | 6,1    | -     | -     | -       |                                 |                                        |

LOD : limite de détection ; LOQ : limite de quantification

D'une manière générale, les niveaux des parabènes dans les eaux à la sortie des STEP ne dépassent pas les quelques ng/L, voire même en dessous des limites de détection fixées par les études, comme relevé pour les Etats-Unis, le Canada, l'Espagne, la Belgique et le Danemark (tableau 4). Toutefois, Jonkers *et al.* (2009b) ont rapporté des niveaux remarquablement importants de MeP et de BzP dans les effluents des STEP en Suisse, avec

des concentrations maximales respectives de l'ordre de 423 et 16 ng/L. Les concentrations maximales du PrP (28 ng/L), d'EtP (17 ng/L) et du BuP (12 ng/L) sont comparables à celles des autres études (tableau 4). Une autre étude a rapporté des concentrations élevées de parabènes à la sortie des STEP au Royaume-Uni, mais au niveau de la fraction totale (dissoute et particulaire). Les niveaux peuvent atteindre un maximum de 155, 95 et de 69 ng/L respectivement pour le MeP, le PrP et l'EtP (Kasprzyk-Hordern *et al.*, 2008b).

Bien que les rendements d'élimination des parabènes soient relativement élevés, les rejets des eaux traitées des STEP sont à l'origine de l'introduction des parabènes non éliminés dans les eaux de surface. En effet, les concentrations des parabènes sont fortement dépendantes de la saison. Les concentrations maximales de parabènes mesurées dans les milieux aquatiques sont corrélées avec les conditions de faible pluviosité (Loraine & Pettigrove, 2006 ; Peng *et al.*, 2008). En effet, pendant les périodes de faible pluviosité, les composés libérés sont peu dilués et sont ainsi plus concentrés en comparaison avec les périodes pluvieuses. Cependant, l'étude menée par Jonkers *et al.* (2009a) a mesuré des concentrations en parabènes plus élevées au cours des périodes à hautes pluviosités. Cela peut s'expliquer par la surverse des réseaux d'assainissement unitaires du fait que la quantité d'eau à traiter dépasse la capacité d'épuration des STEP pendant les périodes les plus pluvieuses ; Celles-ci rejettent ainsi directement de l'eau brute mélangée à l'eau de ruissellement et non traitée dans les eaux de surface. Il est à noter que la variabilité saisonnière est à prendre en considération lors des études d'impact des produits pharmaceutiques et de soins personnels sur l'environnement tout en tenant compte des différentes conditions locales et des différentes solutions technologiques appliquées (Błądzka *et al.*, 2014). Par analogie, des fuites de parabènes issues des traitements autonomes des eaux dans les fosses septiques et au niveau des systèmes d'assainissement non collectifs en amont des STEP constituent également des voies de contamination environnementale par les parabènes (Andersen *et al.*, 2007 ; Lapworth *et al.*, 2012 cités par Haman 2014).

Ainsi, malgré le fait que les parabènes sont facilement biodégradables dans des conditions aérobies et qu'ils sont significativement éliminés au niveau des STEP, ils sont fréquemment présents à faibles concentrations, de l'ordre du ng/L, dans les milieux aquatiques (annexe 1). En effet, leur introduction continue dans l'environnement est liée à leur forte utilisation industrielle en tant que conservateurs et à leur forte consommation dans divers produits (Haman *et al.*, 2015 ; Jonkers *et al.*, 2009a).

### 2.1.2.3. Boues des STEP

Plusieurs études ont porté sur la présence des parabènes dans les boues d'épuration. Le MeP et le PrP sont trouvés dans la plupart des échantillons des STEP à des niveaux variant respectivement entre 5-202 et 4-44 ng/g m.s (Albero *et al.*, 2012 ; Nieto *et al.*, 2009 ; Yu *et al.*, 2011). À l'exception de l'étude de Gorga *et al.* (2014) qui a rapporté 174 ng/g m.s, les concentrations du PrP dépassent rarement les 50 ng/g m.s au niveau des boues d'épuration. L'étude de Viglino *et al.* (2011) a rapporté des concentrations en MeP et en PrP dans les boues (biosolides) respectivement de l'ordre de 91 et 8 ng/g m.s. L'EtP, le BuP, l'i-BuP et le BzP sont rarement détectés (Albero *et al.*, 2012 ; Gorga *et al.*, 2014 ; Viglino *et al.*, 2011) et

uniquement à des concentrations qui ne dépassent pas quelques ng/g m.s (Liao *et al.*, 2013 cité par Haman *et al.*, 2015). D'après Albero *et al.* (2012) et Nieto *et al.* (2009), on n'observe pas de variation temporelle des niveaux de parabènes dans les boues. Peu d'informations sur le comportement des parabènes dans les STEP sont disponibles. Les parabènes pourraient se lier aux matières en suspension avant le traitement des eaux usées et aux boues d'épuration par la suite en raison de leur hydrophobicité modérée (Albero *et al.*, 2012 ; Hernández Leal *et al.*, 2010) et leur capacité d'adhérer à la fraction organique (Liao *et al.*, 2013 cité par Haman *et al.*, 2015).

L'étude de Pérez *et al.* (2012) a rapporté la présence des parabènes dans les sols agricoles fertilisés par des boues traitées issues des STEP, avec la concentration la plus élevée en MeP (8,04 ng/g m.s), suivie par l'EtP (1,23 ng/g m.s) et le BuP (1 ng/g m.s). La sorption des parabènes au niveau des sols dépend de leur hydrophobicité et du contenu du sol en carbone organique (Yamamoto *et al.*, 2007a cité par Haman, 2014). Certains scientifiques comme Albero *et al.* (2012) ont estimé que les parabènes contenus dans les boues des STEP sont à des concentrations en dessous du risque toxicologique pour l'Homme et l'environnement dans le cas de leur utilisation comme fertilisants pour les sols agricoles. Cependant, compte tenu du manque de preuves scientifiques suffisantes en ce sujet, des études supplémentaires portant sur ces perturbateurs endocriniens et leurs risques environnementaux et sanitaires sont recommandées (Błędzka *et al.*, 2014).

D'après Sabourin *et al.* (2012), aucun parabène n'a été détecté dans les légumes récoltés à partir des sols fertilisés par ces biosolides issus des STEP. Toutefois, des études supplémentaires seraient nécessaires pour élucider cette problématique. En effet, dans le cas où les parabènes ne sont pas détectés chez les plantes et ne sont pas progressivement biodégradés au niveau du sol, leur probable infiltration vers les nappes phréatiques peut engendrer une contamination des eaux souterraines. Les résultats concernant la présence des parabènes dans l'eau potable sont très divers et controversés. L'étude réalisée par Ferreira *et al.* (2011) a signalé la présence du MeP dans l'eau de robinet à des concentrations proches de 15 ng/L, tandis que l'étude menée par Loraine & Pettigrove (2006) n'a pas mentionné sa présence au niveau de l'eau potable. Cette deuxième étude mentionne qu'il s'agit d'eau potable produite à partir d'une eau de surface en Californie, *Colorado River*. Cependant, la première étude mentionne uniquement qu'il s'agit d'une eau de robinet issue de la ville de Leipzig en Allemagne et n'indique pas si elle est produite à partir d'une eau de surface ou d'une souterraine. De plus, une des principales questions concernant les parabènes pourrait être leur capacité à réagir avec le chlore lors des traitements de potabilisation. En effet, les sous-produits halogénés issus des parabènes sont plus persistants et peu d'études ont traité leur présence au niveau de l'eau potable et leurs risques pour les êtres humains (Haman *et al.*, 2015 ; Li *et al.*, 2015 ; Richardson & Postigo, 2015).

### 2.1.3. Rôle des sols

Les parabènes sont largement employés pour la conservation des aliments et des médicaments destinés aux animaux. Ces molécules sont facilement et rapidement métabolisés et éliminés dans les urines et les selles animales et pourraient ainsi contaminer les sols (Soni

*et al.*, 2005). De plus, les métabolites des parabènes contenus dans les déchets animaux pourraient polluer les sols. Il est à noter que certains déchets enfouis pourraient également contaminer les sols et que leurs lixiviats pourraient entraîner les parabènes vers les nappes phréatiques (figure 8). Il est à noter qu'actuellement, il n'existe pas d'études traitant les sols en tant que source de contamination de l'environnement par les parabènes (Haman, 2014).

En conclusion, les effluents, les boues des STEP et les rejets industriels directs sont majoritairement à l'origine de la libération des parabènes dans l'environnement. Par exemple, les boues, un « réservoir » de parabènes pouvant servir à l'épandage sur les champs agricoles, pourraient contaminer non seulement les cultures, mais aussi les eaux souterraines et par la suite les eaux potables (figure 1). De plus, la présence des parabènes dans les eaux continentales présente des risques écologiques et sanitaires même à faibles concentrations (Alslev *et al.*, 2005 ; Routeledge *et al.*, 1998 cités par Ibn Hadj Hassine *et al.*, 2011). Il est à noter que la présence simultanée de ces perturbateurs endocriniens avec leurs métabolites ou d'autres micropolluants, connue sous le nom d'effet cocktail n'est pas à exclure surtout que les effets de ces mélanges pourraient s'amplifier (Ibn Hadj Hassine *et al.*, 2011).

## 2.2. Devenir des parabènes dans l'environnement

### 2.2.1. Dégradation des parabènes

#### 2.2.1.1. Dégradation dans les milieux aquatiques

Les parabènes sont des composés très peu volatils. Ainsi, leur volatilisation à partir des eaux de surface n'est pas considérée comme un des processus importants de leur élimination (Haman *et al.*, 2015). Ces molécules sont stables dans des solutions acides (Eriksson *et al.*, 2009 ; Lin *et al.*, 2011 cités par Haman *et al.*, 2015). Leur hydrolyse se produit à partir d'un pH au-dessus de 7. Dans des solutions à forte alcalinité, les parabènes s'hydrolysent facilement en libérant l'acide carboxylique correspondant (Eriksson *et al.*, 2009 cité par Haman *et al.*, 2015). Par conséquent, l'hydrolyse n'est pas considérée comme un des processus importants dans la dégradation des parabènes dans les milieux aquatiques. Des expériences sur la photolyse des parabènes à la lumière du soleil suggèrent que le MeP, l'EtP, le PrP, l'i-PrP, le BuP et l'i-BuP subissent une légère photo-dégradation alors que le BzP est significativement photo-dégradé en raison de son cycle aromatique. Ainsi, les temps de demi-vies dans l'eau estimés pour le BuP et l'i-BuP sont significativement plus longs (350-580h) que ceux du BzP (11-15h) (Yamamoto *et al.*, 2007a cité par Haman *et al.*, 2015). Le MeP, l'EtP, le PrP, le BuP ainsi que leur métabolite APHB sont facilement biodégradables dans des conditions aérobies (Hernández Leal *et al.*, 2010 cité par Haman *et al.*, 2015) alors qu'en les testant dans des conditions anaérobies, ils ne sont que partiellement dégradés. Parmi les parabènes examinés, le MeP présente la plus haute biodégradabilité en conditions anaérobies. Les expériences testant la biodégradabilité de ces parabènes dans l'eau de rivière montrent un temps de latence d'environ 10 h, suite auquel la concentration des parabènes commence à diminuer (il s'agit de la période d'acclimatation pour les micro-organismes) et des temps de demi-vies de l'ordre de 13,5, 14 et 15h respectivement pour le BuP, le BzP et l'i-BuP (Haman, 2014).

Il est à noter que les dérivés halogénés des parabènes ont une cinétique de biodégradation plus lente que leurs composés parents et que peu de données sont disponibles sur leur biodégradabilité dans les eaux de rivières et les sédiments (González-Mariño *et al.*, 2011). De plus, malgré le rôle de la dégradation dans les milieux aquatiques, l'ubiquité des parabènes dans ces milieux peut s'expliquer par leur introduction continue (Haman *et al.*, 2015 ; Jonkers *et al.*, 2009a).

### 2.2.1.2. Métabolisme et excrétion chez les organismes vivants

Dans une évaluation des aspects sanitaires du MeP et du PrP, le Comité des substances GRAS (SCOGS) a signalé que, chez les rats, les lapins, les chiens, les chats et les humains, ces deux parabènes sont absorbés au niveau du tractus gastro-intestinal suite à leur administration orale et sont ensuite métabolisés (SCOGS, 1972 cité par Soni *et al.*, 2005).

- **Absorption**

D'après Aubert *et al.* (2012), l'absorption du MeP et du PrP, administrés à des rats par voie orale et en doses uniques de 100 mg/kg, est rapide et quasi-totale. En effet, un pic de concentration de ces parabènes dans le sang (environ la totalité des doses administrées) est apparu au bout d'un intervalle de temps entre 30 min et 1h.

En ce qui concerne l'absorption des parabènes par voie cutanée, Jewell *et al.* (2007) et Whitworth & Jun (1973) ont vérifié que le taux d'absorption augmente en fonction de la liposolubilité des parabènes, c'est-à-dire proportionnellement avec la longueur de la chaîne alkyle. Il est à souligner que ce taux pourrait varier si la formulation cosmétique appliquée contient des agents de pénétration (Darbre *et al.*, 2004). Des études ont montré la dégradation des parabènes par des carboxy-estérases de la peau suite à leur application cutanée. Ainsi, cette dégradation cutanée constitue une barrière limitant la concentration des parabènes dans les tissus biologiques par la suite (Mussard, 2006). Cependant, une étude *in vitro* a révélé que 30% du PrP et 4% du BuP appliqués isolément et localement sur la peau du rat ont échappé à ces enzymes (Bando *et al.*, 1997 cité par Mussard, 2006).

- **Métabolisme**

Les parabènes, administrés par voie orale, sont rapidement métabolisés au niveau du foie et des reins. Leur métabolisme aboutit principalement à la production de l'APHB grâce aux estérases hépatiques et rénales. Suite à sa formation, ce métabolite peut se combiner, grâce à certaines enzymes du foie et des reins, à la glycine, à l'acide glucuronique et au sulfate (Soni *et al.*, 2005). Ainsi, presque la totalité des parabènes introduits par voie orale sont métabolisés au bout de 5 à 72h en libérant l'APHB et ses conjugués (Mussard, 2006).

- **Excrétion**

Les parabènes, éliminés dans les urines avec les différents métabolites formés, représentent plus de 90% de la dose orale administrée (Jones *et al.*, 1956 cité par Marques, 2014 ; Soni *et al.*, 2005). Il est à noter que la longueur de la chaîne alkyle des parabènes et le taux d'excrétion d'APHB dans les urines sont inversement proportionnels. Par ordre de

concentration urinaire décroissante, les métabolites éliminés sont l'APHB suivi de la glycine, l'acide glucuronique et l'acide sulfurique conjugués à l'APHB. Il est à souligner que l'élimination urinaire des parabènes sous leur forme initiale ne dépasse pas 1% de la dose administrée par voie orale (Soni *et al.*, 2005).

Le rapport de la SCOGS a également déclaré que la plupart, mais probablement pas tous les parabènes, sont métabolisés suivant les voies normales hépatique et rénale (Soni *et al.*, 2005). Ainsi, contrairement à l'idée selon laquelle tous les parabènes absorbés dans le corps sont totalement métabolisés par les enzymes du foie et des reins et sont par la suite excrétés sans accumulation, des parabènes absorbés peuvent être conservés et retenus sous leur forme initiale suite à des expositions continues à faibles doses (Cashman & Warshaw, 2005 ; Mincea *et al.*, 2009). Il est à noter que malgré la fixation des niveaux de sécurité dans les formulations à 0,4% et à 0,8%, la présence des parabènes intacts dans le corps humain suite à des expositions continues à certains produits a été confirmée par des dosages dans l'urine humaine (Ye *et al.*, 2006) ainsi que dans le lait maternel (Makino, 2003). Darbre *et al.* (2004) ont également mesuré des concentrations de parabènes susceptibles d'entraîner les tumeurs du sein humain et ont suggéré qu'au moins une partie des parabènes présents dans les produits cosmétiques, alimentaires et pharmaceutiques est absorbée et retenue dans les tissus biologiques sans hydrolyse (Soni *et al.*, 2005).

### 2.2.1.3. Dégradation microbienne

Certains micro-organismes, comme la souche bactérienne *Pseudomonas cepacia*, ont la capacité de dégrader les parabènes en libérant le phénol et l'APHB (Close & Nielsen, 1976 ; Valkova *et al.*, 2001 cités par Haman *et al.*, 2015) et d'utiliser ces métabolites comme source de carbone (Amin *et al.*, 2010 cité par Haman *et al.*, 2015). En effet, la dégradation aérobie des parabènes par ces bactéries passe par une hydrolyse de la liaison ester pour produire l'APHB suivie d'une étape de décarboxylation pour produire le phénol (Valkova *et al.*, 2001 cité par Haman *et al.*, 2015).

## 2.2.2. Persistance des parabènes

### 2.2.2.1. Adsorption-absorption au niveau des sédiments et des matières en suspension aquatiques

Dans les milieux aquatiques, l'adsorption des parabènes sur les solides ou les sédiments en suspension dépend fortement du contenu organique de la matière en suspension présente ainsi que de l'hydrophobicité des parabènes (c'est-à-dire du  $\log K_{ow}$ ), ce qui suggère que les interactions hydrophobes prédominent (Liao *et al.*, 2013 ; Yamamoto *et al.*, 2007a). Ainsi, la solubilité des parabènes et les valeurs du  $\log K_{ow}$  qui déterminent l'affinité vis-à-vis de la matière organique indiquent que la possibilité d'accumulation des parabènes dans les sédiments augmente proportionnellement avec la longueur de chaîne alkyle (Terasaki *et al.*, 2012). Dans l'étude menée par Terasaki *et al.* (2012), les parabènes et leurs dérivés chlorés ont été trouvés préférentiellement adsorbés sur la phase solide en suspension dans les rivières. Il est à noter que le pH de l'eau affecte significativement la sorption des parabènes au niveau

des sédiments aquatiques. En effet, à un pH alcalin, l'aptitude des parabènes à s'adsorber sur les sédiments diminue à cause de l'hydrolyse des parabènes (Yamamoto *et al.*, 2007a).

Les études qui se sont focalisées sur l'évaluation de la présence des parabènes au niveau des sédiments sont rares. Les concentrations les plus élevées ont été observées pour le MeP (476 ng/g m.s), l'EtP (60 ng/g m.s) (Carmona *et al.*, 2014), le PrP (64,5 ng/g m.s) et le BuP (34 ng/g m.s) (Liao *et al.*, 2013). En ce qui concerne les autres parabènes (BzP, i-PrP, i-BuP), les plus fortes concentrations observées n'ont jamais dépassé 3 ng/g m.s (Gorga *et al.*, 2014 ; Kinani *et al.*, 2010 ; Liao *et al.*, 2013). Il est à souligner que dans les régions éloignées des activités anthropiques, les sédiments ne sont pas contaminés par les parabènes (Vigilino *et al.*, 2011). Généralement, les fréquences de détection du MeP, PrP et du BuP au niveau des sédiments sont les plus élevées. La biodégradation joue clairement un rôle limité, ce qui justifie l'accumulation des parabènes dans les sédiments. Cependant, vu la rareté des études traitant la présence des parabènes dans les sédiments, il n'est pas possible de conclure que les sédiments constituent un réservoir aquatique dans lequel les parabènes sont concentrés. Notons que l'analyse des sédiments montre différents profils de concentration en fonction du site de l'étude (Liao *et al.*, 2013) et que certains de ces profils indiquent une augmentation récente des concentrations de parabènes (annexe 2).

#### 2.2.2.2. Adsorption-absorption au niveau des sols agricoles

L'étude de Núñez *et al.* (2008) a analysé les concentrations des parabènes au niveau des sols agricoles dans différentes régions de l'Espagne. Les concentrations les plus élevées dans la majorité des échantillons sont enregistrées pour le MeP et le PrP, étant donné qu'il s'agit de conservateurs les plus souvent utilisés dans les produits cosmétiques et de soins personnels. Les valeurs mesurées sont de l'ordre de 6,35, 5,10, 4,03, 0,71 et 0,29 ng/g m.s respectivement pour le MeP, l'EtP, le PrP, le BuP et l'i-PrP.

L'étude menée par Pérez *et al.* (2012) a également montré la présence des parabènes au niveau des sols industriels ainsi que des sols agricoles dont ceux où des boues des STEP ont été épandues, avec la concentration la plus élevée en MeP (8,04 ng/g m.s), suivie par l'EtP (1,23 ng/g m.s) et le BuP (1 ng/g m.s). Il est à souligner que la sorption des parabènes au niveau des sols dépend de leur hydrophobicité et du contenu du sol en carbone organique (Yamamoto *et al.*, 2007a cité par Haman, 2014). Les parabènes restent au niveau du sol pendant une quinzaine de jours en moyenne avec une persistance qui augmente avec la longueur de la chaîne alkyle (Bazin *et al.*, 2010 cité par Haman, 2014).

#### 2.2.2.3. Bioconcentration des parabènes dans les tissus des organismes aquatiques

Suivant la définition donnée par l'EPA, la bioaccumulation décrit l'absorption et la rétention d'une substance chimique par un organisme suite à l'exposition à différentes sources (par exposition directe à un milieu contaminé et/ou par ingestion alimentaire). La bioconcentration décrit l'absorption et la rétention d'une substance chimique par un organisme en tenant compte de l'exposition par l'eau. Ainsi, le facteur de bioconcentration (FBC) est le rapport de la concentration du contaminant dans l'organisme aquatique par sa

concentration dans l'eau. Le FBC permet de décrire le degré de concentration d'une substance donnée au niveau des tissus biologiques des organismes aquatiques (<http://archive.epa.gov/reg5sfun/ecology/web/html/glossary.html>). Le FBC des parabènes au niveau des organismes aquatiques a été évalué par différentes études (tableau 5).

**Tableau 5** : FBC des parabènes au niveau d'un poisson de rivière *Oryzias latipes* faisant l'objet de trois études (Haman, 2014)

| Poisson testé          | FBC des parabènes |     |     |     |     | Référence                        |
|------------------------|-------------------|-----|-----|-----|-----|----------------------------------|
|                        | MeP               | EtP | PrP | BuP | BzP |                                  |
| <i>Oryzias latipes</i> | -                 | -   | -   | 440 | 750 | (Yamamoto <i>et al.</i> , 2007b) |
|                        | 6,4               | 16  | 44  | 110 | 110 | (Bazin <i>et al.</i> , 2010)     |
|                        | 3,2               | 9,1 | 112 | 38  | -   | (Petersen <i>et al.</i> , 2007)  |

D'une manière générale, ces différents résultats ont conclu qu'il existe une proportionnalité entre le FBC et la longueur de la chaîne alkyle des parabènes testés. Ainsi, plus la chaîne est longue, plus la tendance des parabènes à se concentrer dans les tissus vivants augmente (tableau 5).

En se basant sur le FBC et le log  $K_{ow}$ , Petersen *et al.* (2007) ont rapporté que les potentiels de bioconcentration et de bioaccumulation dans les organismes aquatiques sont faibles pour le MeP, l'EtP et l'APHB. Ils sont modérés pour le PrP et élevés pour le BuP. Cependant, l'étude menée par Kim *et al.* (2011) sur la présence de quatre parabènes dans trois espèces de poissons de la mer de Manille aux Philippines a rapporté des concentrations de MeP variant de 605 à 3450 ng/g m.l au niveau des tissus musculaires des poissons. Les autres parabènes ont été également présents dans tous les échantillons de poissons : le PrP (de 46 à 1140 ng/g m.l), l'EtP (de 4,6 à 195 ng/g m.l) et le BuP (de 6,61 à 37,3 ng/g m.l). Les fortes concentrations du MeP et du PrP quantifiées dans cette étude pourraient être attribuées au volume élevé de production et d'utilisation de ces parabènes ou encore aux rejets directs et sans traitement des eaux usées dans la baie de Manille. Ainsi, les résultats de cette étude montrent que les parabènes sont des micropolluants omniprésents dans les tissus des poissons des eaux côtières des Philippines. Il est à noter que les concentrations les plus élevées de MeP au niveau des tissus musculaires des poissons pourraient être expliquées par son hydro-solubilité élevée par rapport aux autres parabènes, ce qui augmente sa biodisponibilité et bioaccessibilité aux organismes aquatiques, en plus de sa forte utilisation dans les formulations de produits industriels (Ramaswamy *et al.*, 2011a).

Dans une autre étude, 50 poissons appartenant à 12 espèces ont été collectés à partir de quatre rivières méditerranéennes. Les concentrations de PrP et de MeP dans les échantillons sont respectivement de l'ordre de  $0,19 \pm 0,04$  et  $84,69 \pm 6,58$  ng/g m.s. Le BzP est présent dans 22% des échantillons de poissons de toutes les rivières étudiées avec des concentrations en dessous de 1 ng/g m.s. Le BzP peut-être ainsi considéré comme omniprésent précédé par le MeP, trouvé dans 46% des échantillons. Il est à noter que les valeurs les plus élevées pour le MeP et le PrP ont été enregistrées au niveau de l'espèce *Salmo Trutta* échantillonnée à partir d'une rivière touchée par les effluents urbains d'une STEP (Jakimska *et al.*, 2013).

## CHAPITRE 3 : Effets des parabènes sur les organismes aquatiques

### 3.1. Études éco-toxicologiques

Suite à l'étude du comportement et du devenir des parabènes dans l'environnement, leurs effets éco-toxicologiques sur les organismes aquatiques sont analysés. En effet, la présence des micropolluants dans les milieux aquatiques est généralement associée à des effets d'écotoxicité aiguë (observés sur le court terme) et d'écotoxicité chronique (observés sur le long terme, y compris les effets de perturbation endocrinienne) (Luo *et al.*, 2014). Les études éco-toxicologiques vont également permettre de catégoriser les différents parabènes en fonction de leurs écotoxicités aiguë et chronique, tout en faisant le lien avec les concentrations réellement trouvées au niveau des milieux aquatiques.

#### 3.1.1. Écotoxicité aiguë

« La toxicité aiguë ou à court terme concerne l'ensemble des signes pathologiques qui suivent une exposition généralement unique et à forte dose. Les intoxications aiguës donnent généralement lieu à des effets brefs et réversibles, mais dans certains cas, elles peuvent conduire à la mort. Pour déterminer la toxicité d'une substance, on détermine dans un premier temps sa  $DL_{50}$  » (Marques, 2014). D'après le document guide des Nations Unies sur les dangers pour les milieux aquatiques, la durée des tests de toxicité aiguë aquatique varie entre 48 et 96h selon l'espèce aquatique testée (Nations Unies, 2009).

De nombreuses études ont démontré que la toxicité aiguë des parabènes augmente avec la progression de la chaîne alkyle (Soni *et al.*, 2005). Selon l'étude de Matthews *et al.* (1956), cette observation est due au temps d'hydrolyse plus élevé pour les parabènes à longues chaînes alkyles. L'étude de Yamamoto *et al.* (2007b) a testé les  $DL_{50}$  et les  $CE_{50}$  entraînant des toxicités aiguës chez deux espèces aquatiques juvéniles (figure 11): le poisson *Medaka* (*Oryzias latipes*) et le crustacé *Daphnia* (*Daphnia magna*) en les exposant à des concentrations de BuP, d'i-BuP et du BzP.



**Figure 11** : Le poisson *Medaka* (*Oryzias latipes*) à gauche ([http://aquaticabiotech.com/medaka\\_Hdr-R.jpg](http://aquaticabiotech.com/medaka_Hdr-R.jpg)) et le crustacé *Daphnia* (*Daphnia magna*) à droite ([https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Daphnia\\_magna-female\\_adult.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Daphnia_magna-female_adult.jpg))

En ce qui concerne l'espèce *Medaka*, les  $DL_{50}$  mesurées sont de l'ordre de 3,1, 4,6 et 0,73 mg/L respectivement pour le BuP, l'i-BuP et le BzP (tableau 6). Ainsi, le BzP est le plus toxique pour cette espèce vu qu'il a fallu la plus faible concentration (par rapport aux autres

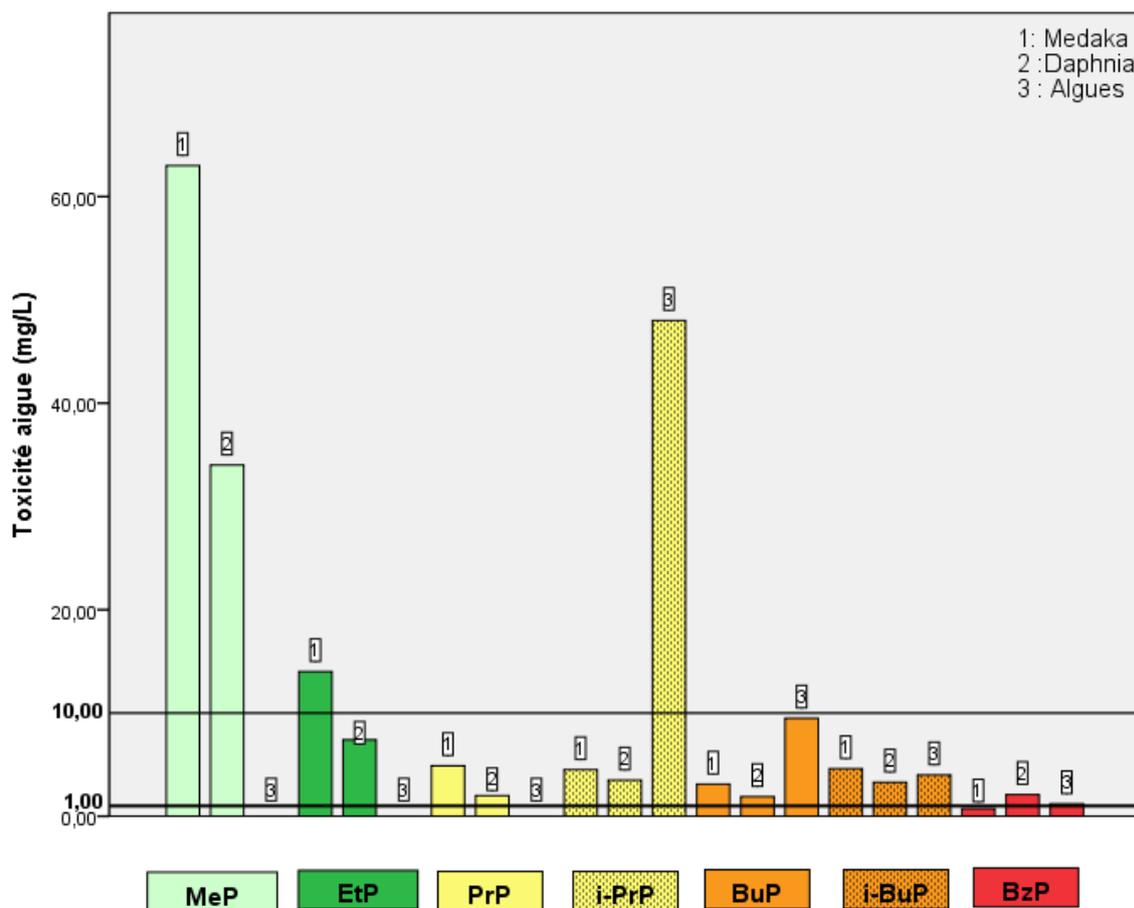
parabènes testés) pour entrainer la mort de 50% de la population de *Medaka*. L'i-BuP est le moins toxique pour cette espèce. Pour l'espèce *Daphnia*, les CE<sub>50</sub> mesurées sont de l'ordre de 1,9, 3,3 et 2,1 mg/L respectivement pour le BuP, l'i-BuP et le BzP (tableau 6). Ainsi, le BuP et le BzP sont consécutivement les plus toxiques pour cette espèce. D'une manière générale, l'étude a conclu que la toxicité du BzP est relativement la plus élevée pour les deux espèces (Yamamoto *et al.*, 2007b).

Comme en 2007, Yamamoto *et al.* (2011), ont testé la toxicité aigüe de sept parabènes pour l'espèce *Medaka* (DL<sub>50</sub>, 96h). Cette étude a également testé la CE<sub>50</sub> (test d'immobilisation, 48h) pour *D.magna* et la CE<sub>50</sub> (test d'inhibition de la croissance, 72h) pour les algues vertes appartenant à l'espèce *P. subcapitata* (tableau 6). L'étude a conclu que la toxicité aigüe des parabènes diffère en fonction des espèces testées, mais augmente généralement en fonction de la longueur de la chaîne alkyle.

**Tableau 6** : Toxicité aigüe (en mg/L) des parabènes pour différents organismes aquatiques (Haman, 2014 ; Yamamoto *et al.*, 2011)

| Toxicité aigüe        | MeP | EtP | PrP | i-PrP | BuP | i-BuP | BzP  | Référence                        |
|-----------------------|-----|-----|-----|-------|-----|-------|------|----------------------------------|
| <i>O. latipes</i>     | -   | -   | -   | -     | 3,1 | 4,6   | 0,73 | (Yamamoto <i>et al.</i> , 2007b) |
| <i>D. magna</i>       | -   | -   | -   | -     | 1,9 | 3,3   | 2,1  |                                  |
| <i>O. latipes</i>     | 63  | 14  | 4,9 | 4,5   | 3,1 | 4,6   | 0,73 | (Yamamoto <i>et al.</i> , 2011)  |
| <i>D. magna</i>       | 34  | 7,4 | 2   | 3,5   | 1,9 | 3,3   | 2,1  |                                  |
| <i>P. subcapitata</i> | -   | -   | -   | 48    | 9,5 | 4     | 1,2  |                                  |

Suivant les lignes directrices du document guide sur les dangers pour les milieux aquatiques (Nations Unies, 2009) et les normes du système général harmonisé pour la classification et l'étiquetage des produits chimiques (Nations Unies, 2011), les substances dont les DL<sub>50</sub> et les CE<sub>50</sub> sont inférieures à 1 mg/L sont considérées comme très toxiques (catégorie 1). Celles dont les DL<sub>50</sub> et les CE<sub>50</sub> sont comprises entre 1 et 10 mg/L sont classées toxiques (catégorie 2) et celles dont les DL<sub>50</sub> et les CE<sub>50</sub> sont comprises entre 10 et 100 mg/L sont néfastes pour les organismes aquatiques (catégorie 3). Notons que lorsque les DL<sub>50</sub> et les CE<sub>50</sub> excèdent 100 mg/L, les substances sont considérées comme non toxiques (catégorie 4). L'application de cette classification à l'étude de Yamamoto *et al.* (2011) permet de considérer le BzP comme étant le plus toxique vis-à-vis de *Medaka* et des algues vertes, ce qui confirme le fait que la toxicité augmente en fonction de la longueur de la chaîne alkyle. Cependant, pour *Daphnia*, cela n'est pas tout à fait observé et le BuP est le plus toxique pour cette espèce. Le poisson *Medaka* est le plus vulnérable vis-à-vis du BzP, suivi respectivement par les algues vertes et le crustacé *Daphnia*. Ainsi, pour les trois espèces, le BzP est toxique (voire très toxique pour *Medaka*). Le MeP est classé comme néfaste pour *Medaka* et *Daphnia*, avec une plus grande vulnérabilité du crustacé par rapport au poisson. Le PrP est classé comme toxique pour ces deux espèces, avec une plus grande vulnérabilité de *Daphnia* par rapport à *Medaka*. La catégorisation des parabènes pour les trois espèces est présentée ci-dessous (figure 12).



**Figure 12** : Catégorisation des toxicités aiguës des parabènes pour les trois espèces (*O. latipes*, *D. magna* et *P. subcapitata*) appliquée aux données de l'étude de Yamamoto *et al.* (2011) ; les parabènes dont la toxicité aiguë est au-dessus de la ligne de 10 mg/L sont néfastes pour les organismes aquatiques, ceux dont la toxicité aiguë est au-dessous de la même ligne sont toxiques, ceux dont la toxicité aiguë est en dessous de la ligne de 1 mg/L sont très toxiques pour les organismes aquatiques

L'étude réalisée par Bazin *et al.* (2010) a pu classer les formes de parabènes en fonction de leurs toxicités aiguës pour l'espèce *Daphnia magna*, et cela en suivant les normes du système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (Nations Unies, 2011 cité par Ortiz de García *et al.*, 2014). Le MeP, l'EtP et le PrP sont classés comme moyennement toxiques ou néfastes (*catégorie 3*) avec une  $CE_{50}$  entre 5 et 30 mg/L chez l'espèce *D. magna*. Le BuP et le BzP sont considérés comme substances toxiques (*catégorie 2*) avec une  $CE_{50}$  comprise entre 1 et 10 mg/L. Ces résultats rejoignent ceux de Yamamoto *et al.* (2011), sauf que ces derniers classent l'EtP et le PrP dans la *catégorie 2* plutôt que 3. Ainsi, il est clair que les parabènes entraînent des effets de toxicité aiguë à faibles concentrations par rapport à d'autres molécules. Chez la même espèce, le bisphénol A entraîne un effet de toxicité à une  $CE_{50}$  égale à 10 mg/L alors qu'une  $CE_{50}$  des phtalates variant entre 4 et 103 mg/L est susceptible de donner un effet toxique chez *Daphnia magna*. Il est à noter que ces deux dernières molécules sont déjà classées dans la liste de substances dont l'introduction dans l'environnement est surveillée. Cela incite à porter plus d'intérêt envers la pollution par les parabènes et la gestion de leur introduction dans l'environnement,

notamment dans les milieux aquatiques (Bazin *et al.*, 2010). L'étude de Terasaki *et al.* (2009) a évalué les effets des dérivés chlorés des parabènes sur les organismes aquatiques. Ils ont conclu que la toxicité aiguë des parabènes vis-à-vis de l'espèce *Daphnia magna* a tendance à augmenter proportionnellement avec l'hydrophobicité et le degré de chloration. Ainsi, les dérivés chlorés des parabènes peuvent être considérablement plus toxiques que leurs composés parents.

Il est important de noter que les études de toxicité aiguë ne peuvent pas détecter l'effet de perturbation endocrinienne qui s'observe généralement lors des études chroniques (Breitholtz *et al.*, 2006). Toutefois, ces études peuvent être utiles pour suivre des cas extrêmes tels que des accidents engendrant des déversements excessifs de parabènes dans les milieux aquatiques. Ainsi, les études de toxicité aiguë permettent non seulement d'avoir une vision de la situation en cas d'un danger extrême sur les organismes aquatiques, mais également de guider les études de toxicité chronique à mieux cibler les effets recherchés. De plus, les niveaux des micropolluants, tels que les parabènes, dans les eaux continentales sont de l'ordre de quelques ng/L à plusieurs µg/L (Luo *et al.*, 2014). Ainsi, la toxicité chronique reflète plus la réalité des expositions aux parabènes vu que les concentrations l'entraînant sont généralement plus faibles que celles entraînant la toxicité aiguë (Nations Unies, 2009). En outre, un perturbateur endocrinien est capable d'agir même à très faibles doses lors des expositions à long terme et ne répond pas vraiment à la relation dose-effet (Sumpter & Johnson, 2005 ; Vandenberg *et al.*, 2012).

### 3.1.2. Écotoxicité chronique

La toxicité chronique ou à long terme se traduit par l'aptitude d'une substance à engendrer des effets néfastes chez les organismes aquatiques au cours d'expositions durant plusieurs jours à un an (en fonction du cycle de reproduction de l'organisme aquatique). « Cette toxicité chronique s'exprime généralement sous la forme d'une concentration sans effet observé (NOEC) ou d'une  $CL(E)_{50}$  ». Ainsi, les tests de toxicité chronique visent à évaluer les dangers d'une substance sur la survie, la croissance, la reproduction et le développement de l'organisme aquatique (Nations Unies, 2009). Il est à noter que les informations sur les effets chroniques des parabènes sur les organismes aquatiques ainsi que leur potentiel environnemental de toxicité sont encore mal connus et exigent plus de recherches (Bazin *et al.*, 2010).

Yamamoto *et al.* (2011) ont testé la toxicité chronique de sept parabènes sur le crustacé *D. magna* (NOEC, 21 j), les algues vertes *P. subcapitata* (NOEC, 72h) et les poissons *O. latipes* (NOEC, 14 j) (tableau 7).

**Tableau 7** : Résultats des tests de toxicité chronique (en mg/L) pour trois espèces aquatiques (Yamamoto *et al.*, 2011)

| Tox. chronique        | MeP  | EtP         | PrP         | i-PrP       | BuP  | i-BuP | BzP  |
|-----------------------|------|-------------|-------------|-------------|------|-------|------|
| <i>D. magna</i>       | 2,4  | <u>1,6</u>  | <u>1,1</u>  | <u>1,2</u>  | 0,8  | 0,64  | 0,84 |
| <i>P. subcapitata</i> | 21   | 18          | 7,4         | 11          | 0,8  | 0,6   | 0,52 |
| <i>O. latipes</i>     | 0,16 | <u>0,08</u> | <u>0,04</u> | <u>0,05</u> | 0,03 | 0,02  | 0,02 |

D'après ces résultats, la toxicité chronique du MeP, pour les crustacés et les algues vertes, est beaucoup plus faible que celle du BuP, d'i-BuP et du BzP. Les NOEC de ces deux espèces et vis-à-vis du BzP, d'i-BuP et du BuP sont similaires avec une plus grande vulnérabilité des algues vis-à-vis du BzP. Toutefois, *Daphnia* est plus vulnérable que les algues suite à une exposition chronique au PrP, à l'i-PrP, à l'EtP et au MeP. Les poissons sont les plus vulnérables à tous les parabènes par rapport aux autres espèces testées ; le BzP et l'i-BuP sont les plus toxiques pour cette espèce par rapport aux autres parabènes. Il est à noter que les valeurs soulignées dans le tableau ci-dessus sont prédites (tableau 7).

### 3.1.2.1. Parabènes et perturbation endocrinienne *in vitro*

Pendant longtemps, les parabènes ont été considérés comme conservateurs sûrs d'où leurs larges utilisations industrielles surtout dans les produits cosmétiques et de soins personnels. Au cours des deux dernières décennies, la sécurité de l'usage des parabènes est devenue une préoccupation surtout en ce qui concerne leur potentiel de perturbation endocrinienne (Boberg *et al.*, 2010 ; Darbre & Harvey, 2008 ; Soni *et al.*, 2005).

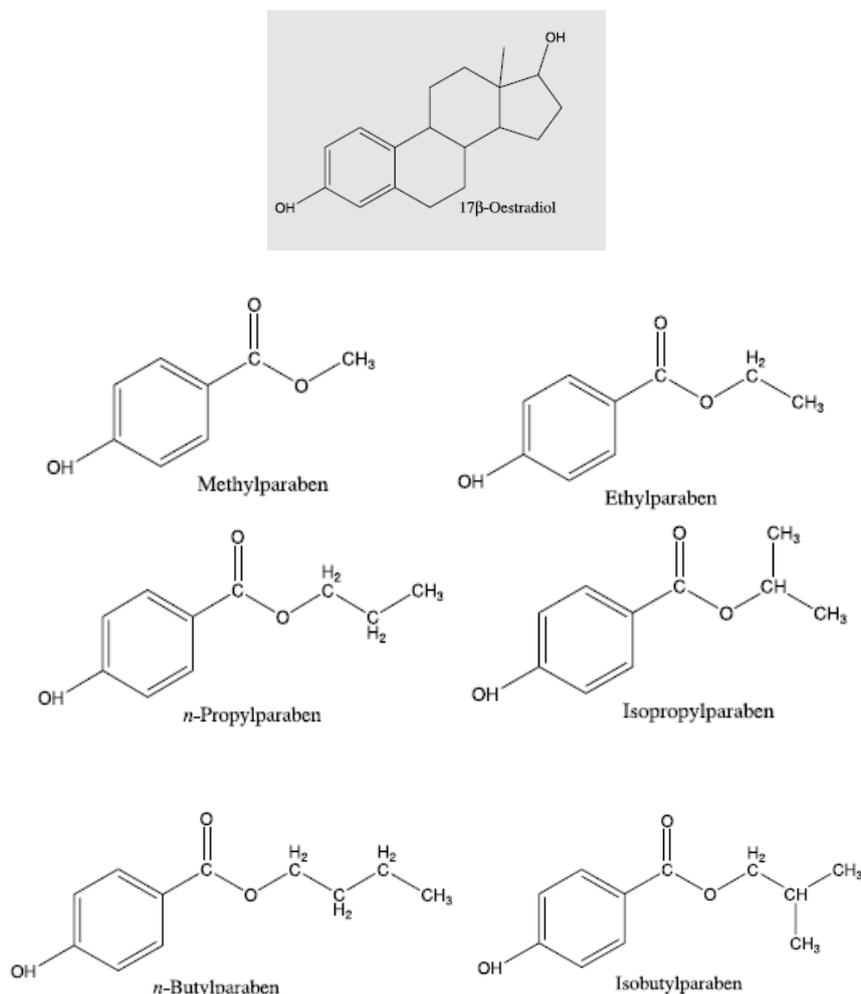
La perturbation du système endocrinien signifie la modification de la synthèse hormonale naturelle ainsi que l'altération de l'action de l'hormone endogène, son métabolisme et les mécanismes de son transport. En outre, les perturbateurs endocriniens peuvent altérer, en plus du système reproducteur, le système nerveux central et cela en affectant les tissus sensibles aux stéroïdes (Colborn, 2004 ; Miodovnik *et al.*, 2011). De même, le système immunitaire (Chalubinski & Kowalski, 2006 ; Milla *et al.*, 2011), l'homéostasie lipidique (Baillie-Hamilton, 2002 ; Newbold *et al.*, 2009), la glycémie (Hectors *et al.*, 2011) et la fonction thyroïdienne peuvent également être affectés (Waring & Harris, 2011).

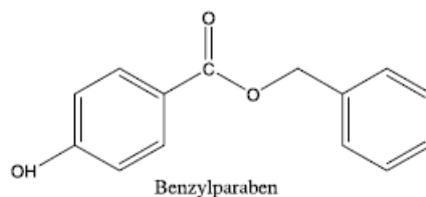
Kavlock *et al.* (1996) ont proposé la définition suivante « *Un perturbateur endocrinien est une substance exogène qui interfère avec la synthèse, la sécrétion, la libération, le transport, le métabolisme, la fixation, l'action ou l'élimination des hormones naturelles responsables de l'homéostasie, de la reproduction et du développement* ». En 2002, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a avancé la définition des perturbateurs endocriniens en tant que « *substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire ainsi des effets délétères sur cet organisme ou sur ses descendants* » (Sénat français, 2011).

Routeledge *et al.* (1998) ont étudié, *in vitro*, l'activité œstrogénique du MeP, EtP, PrP et du BuP et ont démontré que tous les parabènes ont une activité œstrogénique légère par rapport à l'hormone naturelle 17  $\beta$  œstradiol. Le BuP montre le potentiel œstrogénique le plus élevé (10 000 fois moins puissant que le 17  $\beta$  œstradiol). Il est à souligner que le potentiel de la réponse œstrogénique augmente avec la longueur de la chaîne alkyle. Ainsi, le MeP, l'EtP et le PrP possèdent respectivement des activités approximativement 2 500 000, 150 000 et 30 000 fois moins puissantes que celle du 17  $\beta$  œstradiol. De même, dans des études plus récentes, Miller *et al.* (2001) et Vinggaard *et al.* (2000) ont noté la faible activité œstrogénique des parabènes. Cependant, cette activité est à ne pas négliger vu la possibilité

d'accumulation des parabènes dans les tissus vivants et leur capacité d'agir même à très faibles doses lors des expositions continues et chroniques (Mussard, 2006 ; Sumpter & Johnson, 2005). Le 4-hydroxytamoxifène (molécule anti-œstrogène d'intérêt dans la thérapie hormono-dépendante du cancer du sein et qui bloque la liaison de l'œstradiol à ses récepteurs) a inhibé, *in vitro*, l'activité œstrogénique des parabènes, ce qui confirme l'interaction des parabènes avec les récepteurs des œstrogènes (Soni *et al.*, 2005). Dans une autre étude, Blair *et al.* (2000) ont évalué les affinités compétitives des liaisons des parabènes aux récepteurs d'œstrogène. Tous les parabènes testés (MeP, EtP, PrP, BuP, BzP) ont montré une corrélation positive entre l'affinité de liaison et la longueur de la chaîne alkyle. En effet, plus la chaîne alkyle des parabènes est longue, plus leur affinité de liaison relative aux récepteurs augmente. Plusieurs études *in vitro* ont mis en évidence l'affinité des parabènes vis-à-vis des récepteurs œstrogéniques ainsi que leur aptitude à activer l'expression des gènes contrôlés par ces récepteurs, à stimuler la prolifération cellulaire et à élever le niveau de sensibilité des protéines du récepteur d'œstrogènes (Tavares *et al.*, 2009). En ce qui concerne l'activité œstrogénique de l'APHB, Pugazhendhi *et al.* (2005) ont montré qu'il peut se lier aux récepteurs à œstrogènes de la même manière que le MeP, sauf que l'activation de l'expression des gènes et la croissance cellulaire sont moins prononcées.

D'un point de vue configuration, les parabènes présentent des similitudes avec l'hormone naturelle 17 $\beta$  œstradiol (figure 13).





**Figure 13** : Similitudes entre les structures chimiques des parabènes et du 17  $\beta$  œstradiol (Harvey & Darbre, 2004)

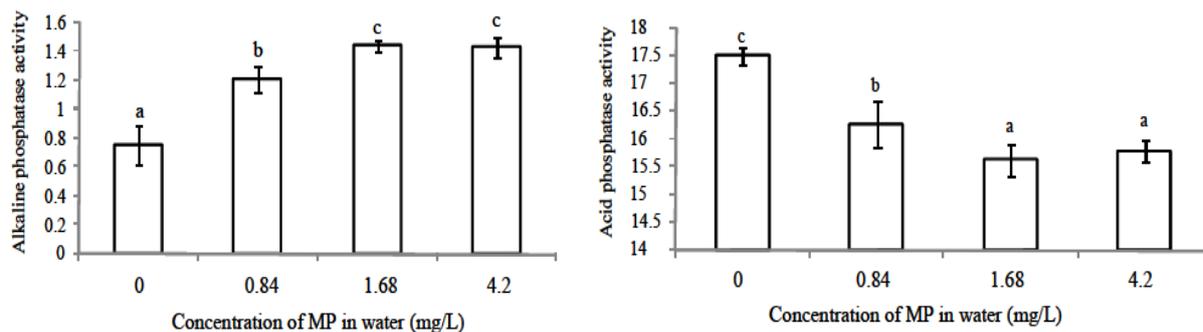
La modélisation moléculaire montre que la présence du groupement hydroxyle sur le cycle aromatique de chaque parabène est à l'origine de leur œstrogénicité. En effet, les parabènes se lient par paire sur chaque récepteur œstrogénique grâce au groupement hydroxyle libre (propre à chaque parabène), mimant ainsi le positionnement de l'hormone naturelle 17  $\beta$  œstradiol, via ses deux groupements hydroxyles libres, sur ce même récepteur (Byford *et al.*, 2002 cité par Harvey & Darbre, 2004). Ainsi, les parabènes sont considérés comme xéno-œstrogènes du fait de leurs similitudes avec l'hormone naturelle en termes de configuration chimique et de capacité de se lier aux mêmes récepteurs. De plus, d'autres études *in vitro* ont pu montrer l'additivité des effets œstrogéniques des parabènes et du 17  $\beta$  œstradiol (Van Meeuwen *et al.*, 2008).

### 3.1.2.2. Parabènes et perturbation endocrinienne *in vivo*

Les effets des parabènes, en tant que perturbateurs endocriniens, sur les organismes aquatiques concernent surtout la modification des activités enzymatiques et des fonctions biologiques, l'altération du système reproducteur, du sex-ratio, du développement embryonnaire et des comportements réactionnels en réponse à des stimuli. Il est à noter qu'il existe peu d'études évaluant tous ces effets chroniques pour chaque parabène et pour différentes espèces aquatiques.

#### 3.1.2.2.1. Effet sur les activités enzymatiques et les fonctions biologiques

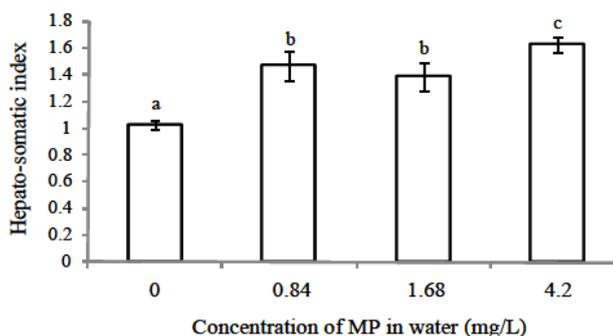
L'étude de Barse *et al.* (2010) a montré l'effet significatif de l'exposition au MeP pendant 28 j sur les activités enzymatiques phosphatases (phosphatases acides (ACP) et phosphatases alcalines (ALK)) chez *Cyprinus carpio*. L'activité enzymatique d'ACP diminue en fonction de l'augmentation de la dose de MeP jusqu'à 1,68 mg/L par j dans l'eau, alors que l'activité d'ALK augmente dans les mêmes conditions d'exposition. Ainsi, les variations des activités enzymatiques détectées dans cette étude sont doses-dépendantes (figure 14). L'ACP catalyse l'hydrolyse des composés phosphatés et agit en tant que trans-phosphorylase dans des conditions acides. Elle est également un marqueur enzymatique pour la détection des lysosomes dans les fractions cellulaires et peut-être altérée par la présence de xénobiotiques comme les parabènes (Cajaraville *et al.*, 2000). L'ALK est une hydrolase non spécifique localisée au niveau de la membrane plasmique de la quasi-totalité des cellules animales. L'étude de Barse *et al.* (2010) suppose que l'accumulation du MeP au niveau des lysosomes inhibe ces enzymes lysosomales.



**Figure 14** : Effets significatifs ( $p < 0,01$ ) de l'exposition dans l'eau à différentes concentrations de MeP sur les activités enzymatiques cellulaires ( $\mu\text{mol/g}$  protéine) chez *Cyprinus carpio* (Barse *et al.*, 2010)

Il est à noter que l'interaction entre la dose et la durée de l'exposition au MeP est significative ( $p < 0,01$ ). En effet, une exposition à 0,84 mg/L par j de MeP et durant une semaine a été suffisante pour modifier les activités enzymatiques d'ACP et d'ALK (Barse *et al.*, 2010).

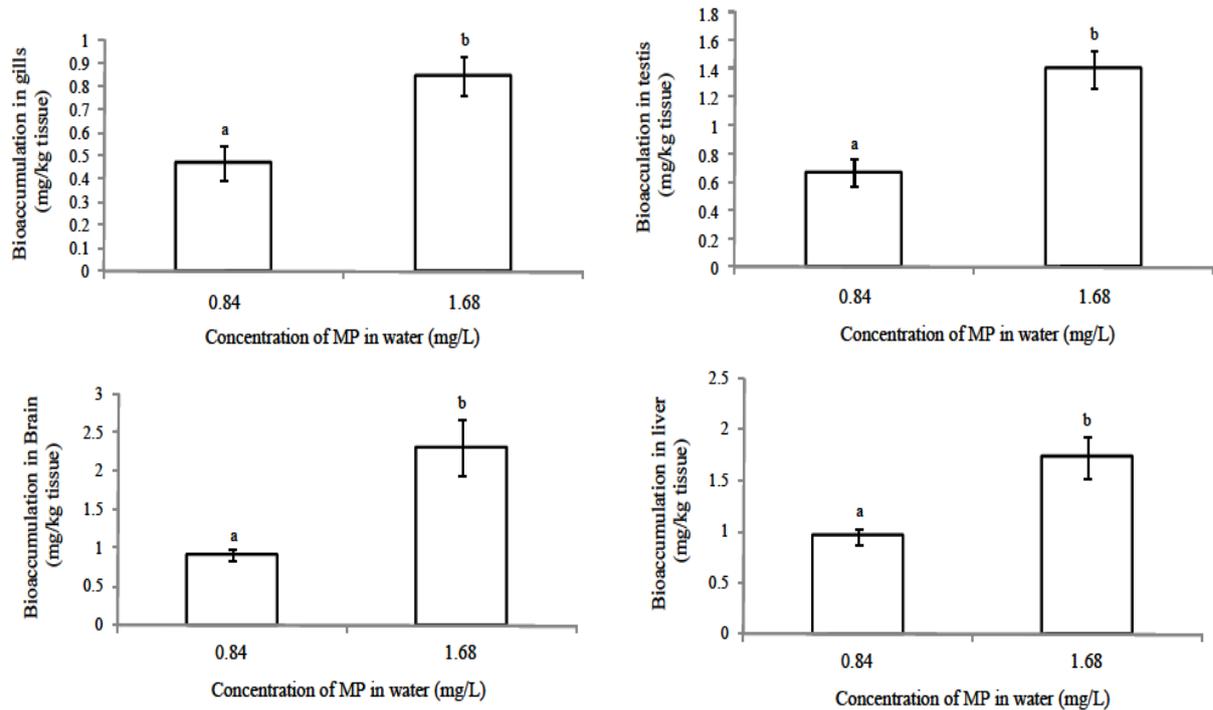
En plus de l'altération des activités enzymatiques chez *Cyprinus carpio*, toutes les doses journalières de MeP ont entraîné une augmentation significative et dépendante du temps du poids du foie, reflétée par l'augmentation de l'indice hépato-somatique (figure 15).



**Figure 15** : Effets significatifs ( $p < 0,01$ ) de l'exposition dans l'eau à différentes concentrations de MeP sur l'indice hépato-somatique chez *C. carpio* (Barse *et al.*, 2010)

Le PrP est également connu par son potentiel de bioconcentration dans le foie et les muscles des organismes aquatiques (Bjerregaard *et al.*, 2003) causant ainsi des effets significatifs sur les fonctions biologiques. En effet, le poids du foie des poissons étudiés a significativement augmenté à partir de la première semaine d'exposition au PrP. Cela rejoint les résultats de Christensen *et al.* (1999) sur l'augmentation de l'indice hépato-somatique de la truite arc-en-ciel suite à l'exposition au PrP.

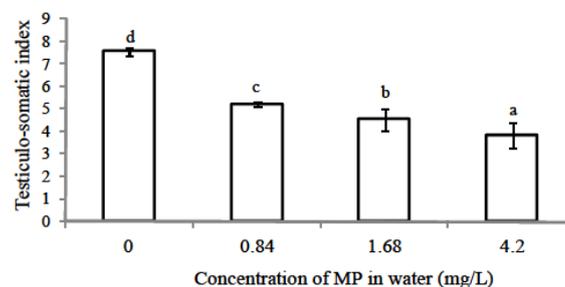
Une des raisons expliquant ces effets est l'interférence des parabènes dans le métabolisme du fait de leur accumulation dans différents tissus biologiques. Barse *et al.* (2010) ont trouvé le MeP au niveau des branchies, du foie, des muscles, du cerveau et des testicules du *C. carpio*. En effet, la bioaccumulation a significativement augmenté ( $p < 0,01$ ) avec l'augmentation de la dose du MeP de 0,84 à 1,68 mg/L par j (figure 16).



**Figure 16** : Effets significatifs ( $p < 0,01$ ) de l'exposition à différentes concentrations de MeP sur la bioaccumulation dans différents organes chez *Cyprinus carpio* (Barse *et al.*, 2010)

### 3.1.2.2.2. Effets sur le système reproducteur

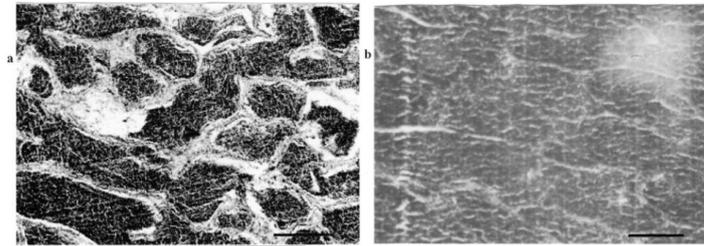
L'effet de perturbation endocrinienne engendré par les parabènes se manifeste également par une réduction dose-dépendante de la taille des testicules chez *C. carpio* suite à l'exposition à trois doses journalières croissantes de MeP dans l'eau (Barse *et al.*, 2010). En effet, la plus forte dose d'exposition au MeP (4,2 mg/L par j) a résulté en une réduction maximale et significative de l'indice testiculo-somatique (figure 17). L'altération de la croissance des testicules chez ce poisson peut-être expliquée par l'effet du MeP sur l'axe gonadotrope suite à sa bioaccumulation dans les tissus testiculaires (figure 16).



**Figure 17** : Effets significatifs ( $p < 0,01$ ) de l'exposition dans l'eau à différentes concentrations de MeP sur l'indice testiculo-somatique chez *C. carpio* (Barse *et al.*, 2010)

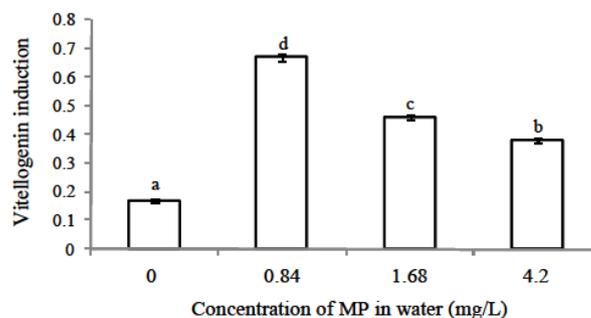
D'un point de vue histologique, contrairement au testicule de *C. carpio* témoin où les lumières des tubes séminifères sont riches en spermatozoïdes, le testicule du poisson exposé

au MeP présente une structure altérée, marquée par une infiltration des cellules inflammatoires, un tissu interstitiel plus étroit et une diminution du nombre de spermatozoïdes (figure 18).



**Figure 18** : Coupe histologique d'un testicule du *C. carpio* appartenant (a) au groupe témoin et (b) au groupe exposé à 0,84 mg/L de MeP ; le trait est de 100  $\mu\text{m}$  (Barse *et al.*, 2010)

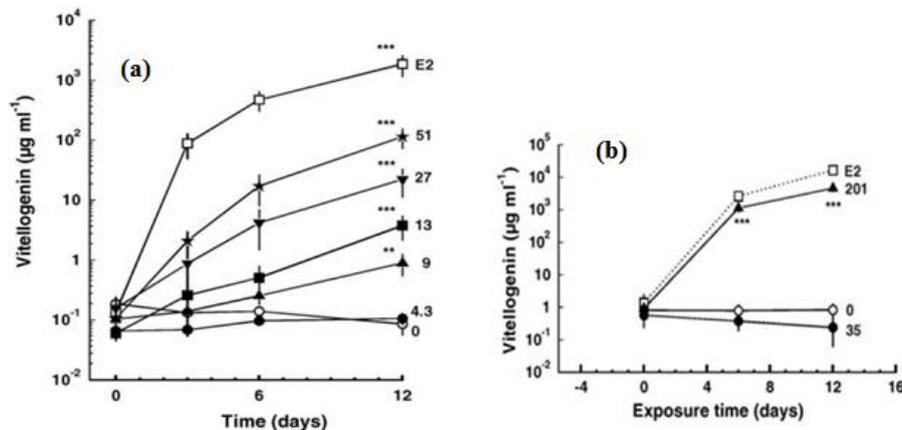
La perturbation du métabolisme des testicules et du foie et l'interférence des parabènes avec les récepteurs œstrogéniques provoquent de nombreux effets dont l'induction de la synthèse de la vitellogénine, protéine normalement synthétisée au niveau du foie des vertébrées ovipares femelles adultes (Palmer *et al.*, 1998). Il est à souligner que la synthèse de la vitellogénine chez le poisson mâle joue le rôle d'un marqueur biologique pour déterminer l'œstrogénicité d'un perturbateur endocrinien (Barse *et al.*, 2010). Le poisson *C. carpio* produit des quantités importantes de vitellogénine comme réponse à l'exposition au MeP dans l'eau (figure 19). En général, l'induction de la synthèse de la vitellogénine résulte en une intensification du métabolisme du foie conduisant à son hypertrophie et à une augmentation de l'indice hépato-somatique (Christensen *et al.*, 1999 ; figure 15 ; Korsgaard *et al.*, 1983).



**Figure 19** : Induction significative ( $p < 0,01$ ) de la synthèse de la vitellogénine ( $\mu\text{g}/\text{ml}$  extrait) chez *Cyprinus carpio* suite à l'exposition dans l'eau à différentes concentrations de MeP (Barse *et al.*, 2010)

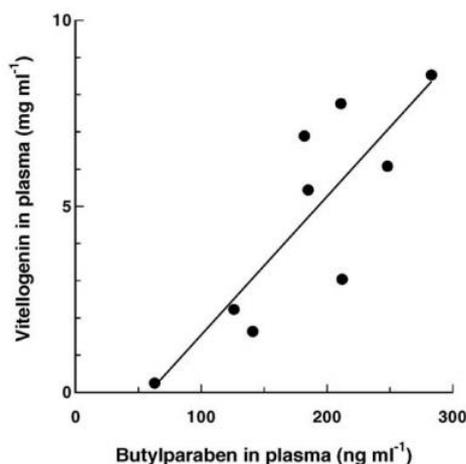
Alslev *et al.* (2005) ont évalué l'œstrogénicité du BuP sur la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) immature. Le BuP a été administré par voie alimentaire aux truites tous les 2 j pendant 10 j à des doses comprises entre 4 et 74 mg/kg par 2 j, et par exposition dans l'eau à des doses de 35 et 201  $\mu\text{g}/\text{L}$  par j et pendant 12 j. La vitellogénine est un précurseur protéique des réserves énergétiques de l'œuf femelle (produite dans le foie et en présence d'œstrogènes) et bio-marqueur d'une perturbation endocrinienne. À partir d'une dose de 9 mg/kg par 2 j de BuP, la concentration de la vitellogénine a augmenté (figure 20a)

avec une tendance de bioaccumulation au niveau du foie. Toutefois, cette augmentation n'a été observée, suite à une exposition dans l'eau, que pour une dose de 201  $\mu\text{g/L}$  par j, la dose de 35  $\mu\text{g/L}$  par j n'a pas d'effet sur la bioconcentration de la vitellogénine (figure 20b).



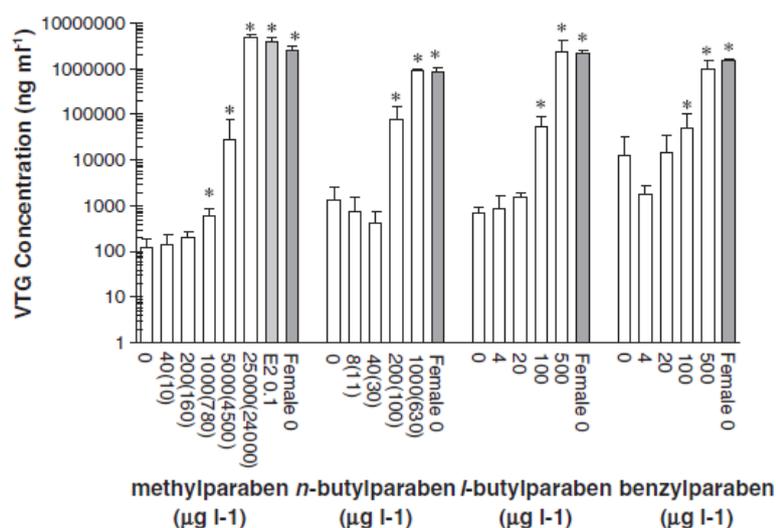
**Figure 20 :** (a) Concentrations plasmatiques de la vitellogénine chez la truite arc-en-ciel exposée à des doses de BuP : 0, 4, 9, 13, 27, 51 mg/kg par 2 j en comparaison avec la dose de 0,05 mg/kg par 2 j de 17  $\beta$  œstradiol ; (b) Concentrations plasmatiques de la vitellogénine chez la truite arc-en-ciel exposée dans l'eau à 0, 35 et 201  $\mu\text{g/L}$  par j en comparaison avec 1  $\mu\text{g/L}$  de 17  $\beta$  œstradiol (Alslev *et al.*, 2005)

Il est à noter que dans cette exposition chronique, 201 ppb de BuP par j dans l'eau ont induit la synthèse de la vitellogénine alors que via alimentation, il a fallu une dose de l'ordre de 9 ppm par 2 j ou plus pour l'induire. En effet, la truite arc-en-ciel pourrait être plus sensible au BuP lorsqu'il est disponible dans l'eau et pourrait commencer à le concentrer à partir d'une concentration de quelques centaines de  $\mu\text{g/L}$ . Ainsi, les voies transtégumentaire et transbranchiale jouent un rôle plus important que la voie alimentaire dans la bioconcentration du BuP et l'induction de la synthèse de vitellogénine. Cette étude a également permis de tirer une corrélation positive significative ( $r^2 = 0,71$  et  $p = 0,005$ ) entre les concentrations plasmatiques du BuP et de la vitellogénine (figure 21).



**Figure 21 :** Corrélation positive ( $r^2 = 0,71$  et  $p = 0,005$ ) entre les concentrations de BuP et de la vitellogénine au niveau du plasma des poissons exposés à 201  $\mu\text{g/L}$  par j de BuP pendant 12 j ; les résultats individuels pour chaque poisson sont visualisés (Alslev *et al.*, 2005)

En 2011, Yamamoto *et al.* (2011) ont déterminé les concentrations de la vitellogénine chez des mâles *Medaka* juvéniles exposés à des parabènes pendant 14 j. Les concentrations de la vitellogénine chez les mâles ont commencé à augmenter significativement suite à une exposition à 780 µg/L de MeP. Elles ont commencé à simuler celles des femelles témoins à partir de 24 000 µg/L pour le MeP, 630 µg/L pour le BuP et 500 µg/L pour l'i-BuP et le BzP (figure 22). De plus, des concentrations d'i-BuP et de BzP plus faibles que celles du MeP et du BuP sont suffisantes pour induire la synthèse de la vitellogénine, bio-marqueur d'une œstrogénicité anormale chez les mâles pouvant conduire à leur féminisation. En effet, l'i-BuP et le BzP sont presque 50 fois plus dangereux que le MeP pour cette espèce de poisson. Cela rejoint l'idée selon laquelle la toxicité des parabènes, vis-à-vis des organismes aquatiques, augmente en fonction de la longueur de la chaîne alkyle (Błędzka *et al.*, 2014). Il est à noter que la synthèse de la vitellogénine au niveau du foie du poisson est œstrogène-dépendante et elle est normalement limitée aux femelles. Chez les mâles, ayant des niveaux naturellement faibles en œstrogènes endogènes, la concentration de la vitellogénine est négligeable. Toutefois, leur exposition aux xéno-œstrogènes pourrait induire la production de la vitellogénine chez ces individus (Denslow *et al.*, 1999 cité par Mikula *et al.*, 2009).



**Figure 22 :** Résultats des tests de la vitellogénine pour *Medaka* suite à des expositions à différentes concentrations de MeP, du BuP, d'i-BuP et du BzP (\* :  $p < 0,05$  en comparaison avec les mâles témoins (Yamamoto *et al.*, 2011)

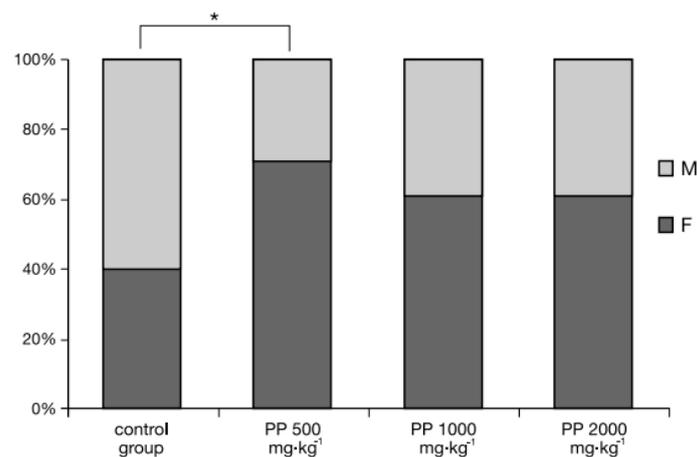
### 3.1.2.2.3. Effet sur le sex ratio

Mikula *et al.* (2009) ont évalué *in vivo* le potentiel xéno-œstrogénique du PrP sur des espèces de poissons zèbres (*Danio rerio*) (figure 23), et cela en les exposant pendant 45 j à trois doses différentes de PrP qui sont de l'ordre de 500, 1000 et 2000 mg/kg par j. Suite à l'expérience, une modification du processus de la différenciation sexuelle a été observée, comme en témoigne le sex-ratio avec significativement ( $p = 0,002$ ) plus de femelles que de mâles dans les échantillons exposés à la dose de 500 mg/kg par j de PrP par rapport au groupe témoin. La modification du sex-ratio a également été observée au niveau des autres groupes exposés au PrP. Cependant, les différences n'ont pas été significatives ( $p > 0,017$ ) (figure 24).



**Figure 23** : Poisson zèbre classique (*Danio rerio*)  
 ([https://fr.wikipedia.org/wiki/Poisson\\_z%C3%A8bre](https://fr.wikipedia.org/wiki/Poisson_z%C3%A8bre))

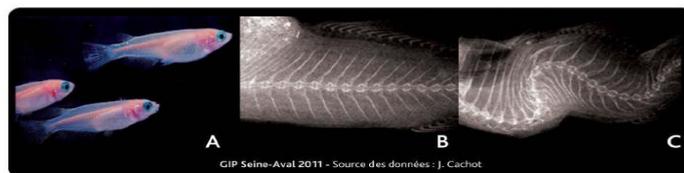
Ainsi, en plus de l'influence des xéno-œstrogènes sur la production de la vitellogénine, ces perturbateurs endocriniens peuvent également affecter le processus de développement des gonades. Il a été rapporté que l'exposition des poissons juvéniles aux xéno-œstrogènes au cours de la période critique du développement des gonades pourrait modifier le sex-ratio de la population exposée. Il est à noter que l'intensité de la féminisation dépend des vulnérabilités des espèces ainsi que de la durée et de l'intensité de l'exposition aux xéno-œstrogènes (Örn *et al.*, 2003, 2006 cité par Mikula *et al.*, 2009).



**Figure 24** : Sex-ratio pour le groupe témoin de poissons ainsi que les groupes exposés au PrP ; Les groupes marqués par un astérisque diffèrent significativement ( $p < 0,017$ )  
 ( $M$  : mâle et  $F$  : femelle) (Mikula *et al.*, 2009)

#### 3.1.2.2.4. Effets sur le développement embryonnaire

Cachot *et al.* (2005) ont évalué les effets des perturbateurs endocriniens, dont les parabènes, contenus dans des sédiments contaminés par des polluants organiques sur la formation embryonnaire des poissons *Oryzias latipes* connus sous le nom de poissons *Medaka*. Ces poissons ont été exposés durant 10 j et au stade embryonnaire aux sédiments pollués. En effet, l'exposition aux polluants organiques (y compris les micropolluants xéno-œstrogènes) a provoqué une lordose sévère se manifestant par une malformation squelettique chez les individus testés (figure 25). Toutefois, il est à noter que cette étude a évalué les effets combinés des perturbateurs endocriniens sur le développement de la colonne vertébrale des *Medaka* et qu'elle n'a pas testé leurs expositions isolées à chaque micropolluant.



**Figure 25** : Altération de la colonne vertébrale des poissons juvéniles *Oryzias latipes* suite à l'exposition à la pollution et micropollution organique (Cachot *et al.*, 2005)

*A* : poissons *Oryzias latipes* âgés de 10 semaines ; *B* : colonne vertébrale témoin à l'état normal ; *C* : colonne vertébrale déformée et présentant une lordose sévère

### 3.1.2.2.5. Effets sur les comportements des organismes aquatiques

Barse *et al.* (2010) ont surveillé le comportement des poissons *Cyprinus carpio* pendant 28 j d'exposition au MeP. Il s'agit d'examiner leur aptitude à nager ainsi que leurs réactions de sursaut face à une stimulation par tapement sur l'aquarium. Les poissons ont été ensuite nourris afin d'observer leurs comportements alimentaires, jugés normaux si le temps de consommation de la nourriture ne dépasse pas 5 min. D'après cette étude, aucun changement comportemental n'a été observé jusqu'à l'exposition des carpes à 1,68 mg/L de MeP. Bien que la nourriture soit consommée au bout de 10 à 15 min, les mouvements natatoires des poissons et leurs réponses aux tapements sur l'aquarium ont été normaux. Toutefois, avec une concentration de 4,2 mg/L de MeP, les poissons ont été devenus plus léthargiques et ont répondu tardivement à la stimulation. Ces changements comportementaux pourraient s'expliquer par une réduction de l'activité de l'acétylcholinestérase. Celle-ci, engendrant une réduction du potentiel neurotransmetteur, pourrait être due à l'accumulation du MeP au niveau des tissus nerveux des poissons (figure 16).

### 3.1.2.3. Écotoxicité, niveaux environnementaux des parabènes et effet cocktail

Même si les parabènes sont détectables à faibles concentrations dans les effluents et les boues des STEP et dans le milieu récepteur par la suite, ces molécules peuvent, à très faibles doses, avoir un effet sur les écosystèmes aquatiques et sur l'environnement en général. Les concentrations des parabènes réellement trouvées au niveau des tissus des organismes aquatiques (ng/g) (chapitre 2) et au niveau des eaux continentales (ng/L) (annexe 1) sont généralement en dessous des concentrations alarmant les toxicologues (études des écotoxicités aiguë et chronique ci-dessus). Toutefois, ces perturbateurs endocriniens pouvant s'accumuler dans différents tissus vitaux des organismes aquatiques, sont capables d'agir même à très faibles doses lors des expositions continues et chroniques (Sumpter & Johnson, 2005). Par analogie avec les hormones naturelles, il n'existe pas de relation linéaire entre le nombre de récepteurs œstrogéniques liés, d'une part, et la concentration du perturbateur endocrinien ainsi que l'effet maximal engendré, d'autre part (Vandenberg *et al.*, 2012). Ainsi, les concentrations détectées sont susceptibles d'entraîner des effets sur les organismes aquatiques qui diffèrent par leurs vulnérabilités vis-à-vis des différents parabènes.

Il est à noter, qu'en plus des concentrations détectées, les parabènes peuvent interagir avec d'autres micropolluants et xéno-œstrogènes. Ces mélanges de micropolluants même à

des doses inférieures à celles qui normalement engendrent un effet quand un micropolluant est seul, peuvent entraîner une amplification de la toxicité globale avec des effets œstrogéniques additifs plus néfastes sur les organismes aquatiques (Van Meeuwen *et al.*, 2008). Ainsi, les effets des parabènes combinés à d'autres perturbateurs endocriniens, connus sous le nom d'effet cocktail, ne sont pas encore bien étudiés. Il est également à souligner que les comportements des dérivés halogénés des parabènes ainsi que leurs métabolites, en tant que perturbateurs endocriniens, sont encore mal connus (Haman, 2014).

### 3.2. Approches d'évaluation / prédiction des risques écologiques des parabènes

Différentes approches permettent de prédire les risques des parabènes pour les espèces aquatiques. Ces approches pourraient servir de base pour l'évaluation des risques écologiques des parabènes lorsque les études d'écotoxicité sont incomplètes ou nécessitent des investissements en termes de coûts et de temps. Les approches QSAR, PBT et PEC/PNEC sont les plus utilisées dans le cas des parabènes. Toutefois, certaines de ces approches dépendent des données d'écotoxicité résultant d'une exposition rarement chronique et nécessitent l'application de facteurs d'incertitude (généralement situés entre 10 et 10 000) dépendant de la qualité des tests (Steenhout, 2015). Il est à noter que ces différentes approches d'évaluation des risques servent à caractériser le risque, même d'une manière relative, afin de pouvoir stimuler les mesures d'aménagement des risques (Ramseier Gentile *et al.*, 2013).

#### 3.2.1. Approche QSAR

Lorsque les résultats d'écotoxicité d'une substance sont inconnus ou incomplets, la méthode de « relation quantitative structure-activité » (QSAR) est une approche alternative pour estimer les effets environnementaux de cette substance. Pour ce faire, la méthode tient compte des propriétés physico-chimiques et des structures moléculaires des substances testées. De plus, la prise en compte des données expérimentales d'écotoxicité, généralement fournies suite à des essais peu coûteux et peu complexes, constitue une approche scientifique préliminaire pour identifier les composés exigeant une attention immédiate (Ortiz de García *et al.*, 2014). En général, la méthode QSAR commence par l'identification d'une possible relation linéaire entre  $\log K_{ow}$  et l'écotoxicité observée de la substance chimique, lorsque son écotoxicité peut s'expliquer par son caractère lipophile ou lorsque son mode d'action est inconnu (Sanderson *et al.*, 2004 cité par Ortiz de García *et al.*, 2014).

Ortiz de García *et al.* (2014) ont estimé les écotoxicités aiguës de l'APHB et des parabènes, contenus dans des produits d'usage fréquent, pour trois espèces aquatiques. Cette estimation est basée sur l'application du programme ECOSAR™ de l'EPA qui compare les similarités des structures chimiques de différentes molécules, et cela en suivant des modèles mathématiques des relations QSAR installés dans sa base de données (Ortiz de García *et al.*, 2013). Les résultats estimés présentés dans le tableau 8 ont permis de catégoriser les parabènes suivant les normes du système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (Nations Unies, 2011). Pour les trois espèces, l'APHB est le moins toxique alors que le PrP est le plus toxique. Cela prouve le fait que la toxicité augmente en fonction de la longueur de la chaîne alkyle des parabènes. Les algues vertes sont les plus

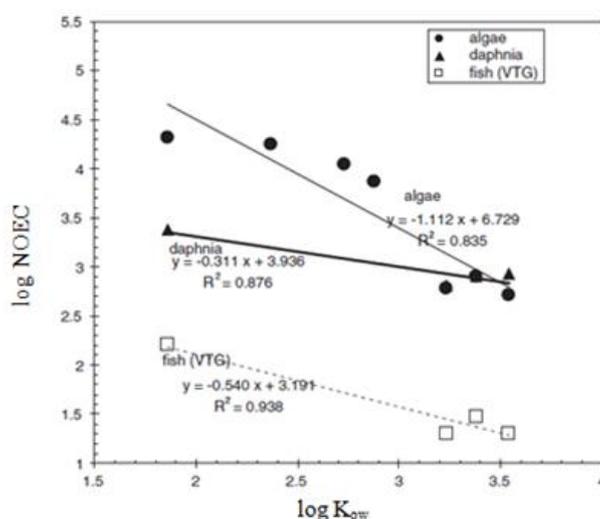
vulnérables vis-à-vis du MeP et de l'APHB, alors que les crustacés le sont vis-à-vis du PrP et de l'EtP. Il est à noter que plus la chaîne alkyle augmente, plus les crustacés et les poissons deviennent plus sensibles aux parabènes par rapport aux algues vertes (tableau 8).

**Tableau 8** : Valeurs prédites d'écotoxicité aiguë de l'APHB et des parabènes pour trois espèces aquatiques en se basant sur ECOSAR<sup>TM</sup> (Ortiz de García *et al.*, 2014)

| Estimation des résultats d'écotoxicité aiguë par ECOSAR <sup>TM</sup> (mg/L) |                              |                               |                                   |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
|                                                                              | Poissons (CL <sub>50</sub> ) | Crustacés (CE <sub>50</sub> ) | Algues vertes (CE <sub>50</sub> ) |
| <b>APHB</b>                                                                  | 346,41                       | 185,77                        | 62,46                             |
| <b>MeP</b>                                                                   | 20,78                        | 42,72                         | 18,21                             |
| <b>EtP</b>                                                                   | 10,88                        | 4,60                          | 20,17                             |
| <b>PrP</b>                                                                   | 5,16                         | 2,63                          | 10,99                             |

L'étude a classé l'APHB comme néfaste pour les algues vertes et non toxique pour les poissons et les crustacés. Le MeP est classé comme néfaste pour les trois espèces. L'EtP est toxique pour les crustacés, néfaste pour les algues vertes et à la limite entre toxique et néfaste pour les poissons. Le PrP est toxique pour les poissons et les crustacés alors qu'il est à la limite entre toxique et néfaste pour les algues vertes (Ortiz de García *et al.*, 2014). Ces résultats prédits sont en concordance avec ceux trouvés par Yamamoto *et al.* (2011) pour les poissons et les crustacés (tableau 6). Selon Ortiz de García *et al.* (2014), les parabènes manifestent un certain degré de risque pour les milieux aquatiques et sont globalement néfastes pour les organismes aquatiques, d'où l'intérêt de les surveiller.

Dans l'étude de Yamamoto *et al.* (2011), les tests d'écotoxicité chronique ne sont pas effectués pour l'EtP, le PrP et l'i-PrP à cause des limitations en termes de coûts et de temps. Toutefois, les corrélations linéaires relativement élevées entre log K<sub>ow</sub> du MeP, BuP, i-BuP et du BzP et leurs log NOEC pour les trois espèces pourraient fournir une estimation fiable des écotoxicités chroniques des parabènes (coefficients de détermination élevés) (figure 26).



**Figure 26** : Corrélations entre les log K<sub>ow</sub> de sept parabènes et les log des valeurs de leurs toxicités chroniques (NOEC) (Yamamoto *et al.*, 2011)

Ainsi, en connaissant les  $\log K_{ow}$  de l'EtP, du PrP et de l'i-PrP, la résolution des trois équations de régression linéaire permet d'identifier les  $\log NOEC$  respectifs pour les trois espèces aquatiques, d'où l'intérêt des QSAR dans la prédiction de la toxicité chronique des parabènes. Ainsi, la toxicité chronique augmente en fonction de l'hydrophobicité des parabènes avec un classement décroissant des sensibilités des espèces dans l'ordre suivant : poissons, crustacés, algues vertes (figure 26). Certains agents anti-microbiens comme le triclosan et le triclocarban sont spécifiquement toxiques pour les algues vertes (Tatarazako *et al.*, 2003 cité par Yamamoto *et al.*, 2011), mais des phénomènes similaires ne sont pas observés pour les parabènes. Toutefois, des études complémentaires sur la toxicité chronique seraient nécessaires du fait de l'œstrogénicité des parabènes qui est généralement détectée à très faibles concentrations lors des expositions longues et continues et qui pourrait altérer plusieurs fonctions vitales chez plusieurs espèces aquatiques (Yamamoto *et al.*, 2011).

### 3.2.2. Approche PBT

Selon Bazin *et al.* (2010), cette approche a permis d'examiner trois propriétés de la substance testée, à savoir sa persistance dans l'environnement (P), son potentiel de bioaccumulation (B) et sa toxicité chronique pour les poissons (T). Il s'agit d'une méthode qui prédit ces trois propriétés en se basant sur un logiciel « *PBT profiler* » et qui compare les résultats aux critères PBT avancés par l'EPA (tableau 9).

**Tableau 9** : Critères PBT selon le programme de l'EPA pour les nouveaux produits chimiques (EPA, 2012)

| Persistance                | Non persistant     | Persistant                |                      |
|----------------------------|--------------------|---------------------------|----------------------|
| Eau, sol, sédiment         | < 60 j             | ≥ 60 j                    | >180 j               |
| Air                        | ≤ 2 j              | > 2 j                     |                      |
| Bioaccumulation            | Non bioaccumulatif | Bioaccumulatif            |                      |
| FBC dans les poissons      | < 1000             | ≥ 1000                    | ≥ 5000               |
| Toxicité pour les poissons | Non toxique        | Toxique                   |                      |
| Toxicité chronique (mg/L)  | >10 (low concern)  | 0,1-10 (moderate concern) | < 0,1 (high concern) |

Il est à noter que les données expérimentales concernant la persistance et la bioaccumulation des parabènes sont généralement rares, cela souligne l'intérêt du logiciel « *PBT profiler* » dans la prédiction et l'évaluation des risques des parabènes (Bazin *et al.*, 2010 ; tableau 10).

**Tableau 10** : Valeurs prédites par le « *PBT profiler* » de la persistance, de la bioconcentration et de la toxicité chronique des parabènes pour les poissons (Bazin *et al.*, 2010)

|            | Persistance dans le sol (j) | FBC | Toxicité chronique (mg/L) | Nature de la toxicité |
|------------|-----------------------------|-----|---------------------------|-----------------------|
| <b>MeP</b> | 15                          | 6,4 | 0,18                      | Modérée               |
| <b>EtP</b> | 15                          | 16  | 0,12                      | Modérée/toxique       |
| <b>PrP</b> | 15                          | 44  | 0,078                     | Modérée/toxique       |
| <b>BuP</b> | 8,7                         | 110 | 0,051                     | Toxique               |
| <b>BzP</b> | 15                          | 110 | 0,047                     | Toxique/très toxique  |

Selon le modèle prédictif appliqué dans l'étude de *Bazin et al. (2010)*, tous les parabènes sont non persistants avec des temps de demi-vie dans les différents compartiments environnementaux ne dépassant pas 60 j. Tenant compte des critères de l'EPA, les parabènes testés possèdent un faible potentiel de bioaccumulation (tableau 9 ; tableau 10). De plus, « *PBT profiler* » a réussi à déduire une augmentation de la toxicité chronique et du potentiel de bioaccumulation des parabènes proportionnellement avec la longueur de leurs chaînes alkyles (tableau 10). En ce qui concerne la toxicité chronique pour les poissons, les parabènes sont classés comme modérément à très toxiques. Ainsi, selon cette approche d'évaluation des risques, les parabènes ne sont pas des substances P et B mais sont T. En effet, une exposition continue à faibles doses de parabènes pourrait manifester le potentiel important de toxicité chronique de ces xéno-œstrogènes, sans oublier l'effet de mélanges avec d'autres perturbateurs endocriniens. D'après ce modèle prédictif, le BzP, le BuP et le PrP sont des substances très préoccupantes du fait des valeurs de toxicités chroniques inférieures à 0,1 mg/L (tableau 9 ; tableau 10). Compte tenu de l'intensité de la toxicité chronique de ces parabènes pour les poissons, il serait nécessaire de surveiller leur libération dans l'environnement, notamment dans les milieux aquatiques (*Canosa et al., 2006*).

### 3.2.3. Approche HQ ou PEC/PNEC

Les quotients de risque appelés en anglais « Hazard quotients » (HQ) sont appliqués pour évaluer et caractériser le risque d'une substance sur les organismes aquatiques. Généralement, les HQ des substances cibles dans les milieux aquatiques, telles que les parabènes, sont calculés suivant la formule :  $HQ = PEC/PNEC$ , où PEC est la concentration d'exposition prédite et PNEC est la concentration prédite sans effet dans l'eau. Les PNEC sont calculées suivant la formule suivante :  $PNEC = (CE_{50} \text{ ou } CL_{50})/FS$ , avec FS le facteur de sécurité approprié égal à 100 et 1000 respectivement pour les données de toxicités aiguë et chronique (*Yamamoto et al., 2011* cité par *Li et al., 2016*). Quand la valeur de HQ est supérieure à 1, l'impact écologique de la substance cible est ainsi identifié (*Mutiyar & Mittal, 2014* cité par *Li et al., 2016*). *Li et al. (2016)* ont lié la présence des parabènes aux décharges d'eaux usées non traitées dans les eaux de surface urbaines et ont caractérisé le risque écologique des parabènes (MeP, EtP, PrP, BuP et BzP) et de leurs dérivés di-chlorés (3,5-2Cl-MeP et 3,5-2Cl-EtP) au niveau des rivières de la ville de Pékin en Chine, et cela en calculant les différents HQ (tableau 11).

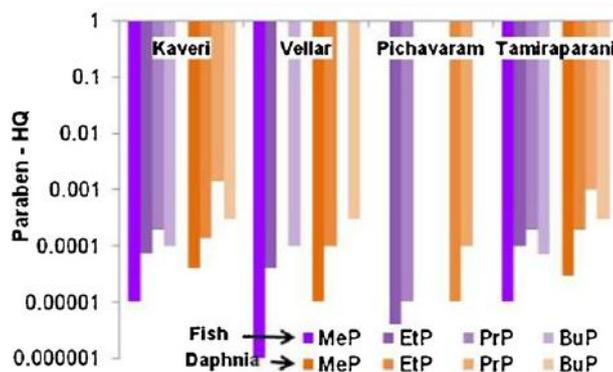
**Tableau 11** : Quotients de risque (HQ) calculés pour les organismes aquatiques à partir des données (en ng/L) de PEC et PNEC (*Li et al., 2016*)

| Parabènes  | Groupe taxonomique | PNEC (ng/L) | PEC (ng/L) | HQ    |
|------------|--------------------|-------------|------------|-------|
| <b>MeP</b> | Bactéries          | 2 500       | 920        | 0,368 |
|            | Algues             | 80 000      |            | 0,012 |
|            | Invertébrés        | 13 100      |            | 0,070 |
|            | Poissons           | 14 000      |            | 0,066 |
| <b>EtP</b> | Bactéries          | 4 600       | 294        | 0,064 |
|            | Algues             | 52 000      |            | -     |
|            | Invertébrés        | 7 400       |            | 0,040 |
|            | Poissons           | 63 000      |            | -     |

|                    |             |        |      |       |
|--------------------|-------------|--------|------|-------|
| <b>PrP</b>         | Bactéries   | 260    | 565  | 2,173 |
|                    | Algues      | 36 000 |      | 0,016 |
|                    | Invertébrés | 2 000  |      | 0,283 |
|                    | Poissons    | 4 900  |      | 0,115 |
| <b>BuP</b>         | Bactéries   | 1 200  | 41,5 | 0,035 |
|                    | Algues      | 9500   |      | -     |
|                    | Invertébrés | 470    |      | 0,088 |
|                    | Poissons    | 3100   |      | 0,013 |
| <b>BzP</b>         | Bactéries   | 110    | 3,93 | 0,036 |
|                    | Algues      | 1200   |      | -     |
|                    | Invertébrés | 1 000  |      | -     |
|                    | Poissons    | 730    |      | -     |
| <b>3,5-2Cl-MeP</b> | Bactéries   | 3 000  | 0    | 0,027 |
|                    | Invertébrés | 16 000 |      | -     |
| <b>3,5-2Cl-EtP</b> | Bactéries   | 3 600  | 128  | 0,036 |
|                    | Invertébrés | 13 000 |      | 0,010 |

Généralement, les bactéries ( $CE_{50}$  variant entre 0,16 et 31 mg/L) sont censées être les plus sensibles aux parabènes, agent de conservation efficace et à large spectre d'activité anti-bactérienne. Cependant, à l'exception du PrP ( $HQ = 2,173$ ), toutes les valeurs HQ sont inférieures à 1, ce qui indique un faible risque pour ces micro-organismes dans les eaux de surface à Pékin. Quant aux trois autres espèces aquatiques, les algues ( $CE_{50}$  variant entre 1,2 et 80 mg/L), les invertébrés ( $CE_{50}$  variant entre 1,9 et 34 mg/L) et les poissons ( $CE_{50}$  variant entre 0,73 et 34,3 mg/L) sont généralement moins sensibles aux parabènes et à leurs dérivés di-chlorés par rapport aux bactéries. Tous les HQ sont inférieurs à 1, cela suggère peu d'effets néfastes sur ces organismes aquatiques (tableau 11). Il est à noter que les parabènes ainsi que leurs dérivés halogénés sont souvent présents dans les eaux de surface sous forme de mélange et que leurs effets synergiques pourraient entraîner des risques de toxicité plus intenses pour les organismes aquatiques. Ainsi, il serait important de concentrer les futures recherches sur les risques d'amplification des effets écologiques non seulement à cause des parabènes, mais également à cause de leurs dérivés halogénés (Li *et al.*, 2016).

Ramaswamy *et al.* (2011b) ont également calculé les quotients de risque d'exposition des organismes aquatiques aux parabènes dans les eaux de surface en Inde (figure 27).



**Figure 27:** Quotients de risque (HQ) des parabènes dérivés pour *P. promelas* et *D. magna* dans les rivières en Inde (Ramaswamy *et al.*, 2011b)

Dans cette étude, les HQ des parabènes sont dérivés pour les poissons *Pimephales promelas* et les crustacés *Daphnia magna* et les PNEC sont principalement issues des études d'écotoxicité chronique. Les résultats montrent également des HQ inférieures à 1 pour les parabènes dans toutes les rivières testées (Kaveri, Vellar, Pichavaram et Tamiraparani). Généralement, l'évaluation individuelle des risques écologiques de chaque parabène montre des HQ bas et inférieurs à 1, suggérant ainsi peu de risques sur les espèces aquatiques (Li *et al.*, 2016 ; Ramaswamy *et al.*, 2011b ; Yamamoto *et al.*, 2011). Cependant, les risques écologiques probables des mélanges de parabènes et d'autres perturbateurs endocriniens ne devraient pas être négligés. Il est également à noter que ces perturbateurs endocriniens pouvant s'accumuler dans différents tissus des espèces aquatiques, sont capables d'agir même à très faibles doses lors des expositions chroniques et leur mode d'action ne répond pas vraiment à la relation dose-effet (Sumpter & Johnson, 2005 ; Vandenberg *et al.*, 2012).

Enfin, toutes ces approches ont permis de prédire et d'évaluer les risques des parabènes sur les organismes aquatiques et de tester leurs vulnérabilités vis-à-vis de chaque parabène. Cependant, des études plus approfondies seraient nécessaires pour élucider les différents effets synergiques et cocktails des parabènes avec d'autres xéno-œstrogènes, notamment lors des expositions continues et à très faibles doses (Yamamoto *et al.*, 2011).

## CHAPITRE 4 : Effets sanitaires des parabènes et prise de conscience des risques pour l'Homme

Il est à noter que peu d'études ont traité la présence des parabènes dans l'eau potable, issue des eaux de surface ou souterraines, en tant que source d'exposition de l'Homme et que ces études sont, à ce jour, controversées (Ferreira *et al.*, 2011 ; Loraine & Pettigrove, 2006). Toutefois, quelques résultats concernant les effets de l'exposition aux parabènes par voie orale, dont l'exposition via l'eau potable, sont traités. Il est également à noter que l'usage des produits de soins personnels constitue la voie majeure d'exposition de l'Homme aux parabènes et que la consommation régulière de ces produits est à l'origine de l'omniprésence des parabènes dans les milieux aquatiques continentaux par la suite (figure 1), ce qui accentue les risques pour l'Homme d'ingérer les parabènes via l'eau potable. De plus, ce n'est qu'à partir de l'étude de Darbre *et al.* (2004) établissant le lien entre l'usage des produits de soins personnels et les risques de développer des cancers, que la prise de conscience concernant les effets des parabènes sur l'Homme et l'environnement a été suscitée.

### 4.1. Oestrogénicité des parabènes

La plupart, mais probablement pas tous les parabènes, sont métabolisés suivant les voies normales hépatique et rénale suite à leur administration orale (Soni *et al.*, 2005). Ainsi, contrairement à l'idée selon laquelle tous les parabènes absorbés dans le corps sont totalement métabolisés par les enzymes du foie et des reins et sont par la suite excrétés sans accumulation, des parabènes absorbés peuvent être conservés et retenus sous leur forme initiale (Cashman & Warshaw, 2005 ; Mincea *et al.*, 2009). De même, certains parabènes appliqués par voie cutanée peuvent échapper à la dégradation par des carboxy-estérases de la peau et se trouver par la suite dans les tissus biologiques (Mussard, 2006). Ainsi, ces xéno-œstrogènes accumulés dans les tissus biologiques à l'état de traces pourraient entraîner des effets néfastes du fait qu'ils sont capables d'agir même à très faibles doses lors des expositions continues (Vandenberg *et al.*, 2012) via la consommation d'eau potable ou l'application de produits de soins personnels par exemple.

Il est à noter que l'inquiétude par rapport à l'exposition de l'Homme aux xéno-œstrogènes comme les parabènes ne cesse de croître. Certains chercheurs affirment que les anomalies fonctionnelles du système immunitaire, les anomalies neurologiques et l'apparition de tumeurs à l'âge adulte pourraient être liées à une exposition pré-natale à des agents toxiques comme les xéno-œstrogènes. L'exposition à ces perturbateurs endocriniens, pendant le développement embryonnaire, fœtal ou post-natal précoce, pourrait être à l'origine de la diminution du nombre de spermatozoïdes chez l'homme. Il a été suggéré que les substances chimiques ayant une activité œstrogénique, telles que les parabènes, sont des facteurs étiologiques dans l'incidence des anomalies du système reproducteur mâle et du cancer du sein chez les femmes (Soni *et al.*, 2005).

#### 4.1.1. Effet reprotoxique

L'administration orale du BuP, dans un test utéroprothique (permettant le suivi de la variation du poids utérin), n'a pas montré d'effets œstrogéniques chez des rats femelles

immatures, tandis que son administration sous-cutanée a montré une faible réponse œstrogénique (Soni *et al.*, 2005). L'administration sous-cutanée du BuP (100 mg/kg) à des rats femelles pendant les périodes de gestation et de lactation peut également nuire au développement des organes reproducteurs de la première progéniture mâle. En effet, une diminution du poids des testicules et des prostates additionnée à une réduction de la production spermatique ont été observées dès le 49<sup>ème</sup> jour post-natal (Kang *et al.*, 2002 cité par Musard, 2006 et Soni *et al.*, 2005).

Dans des études d'exposition aux parabènes par voie orale de rongeurs, Oishi (2001, 2002) a signalé des effets indésirables causés par le PrP et le BuP. Ces études indiquent que l'exposition des rongeurs mâles nouveau-nés au BuP et au PrP peut entraîner des effets négatifs sur la sécrétion de la testostérone et sur la fonction du système reproducteur (diminution du nombre de spermatozoïdes). De même, des effets toxiques du PrP et du BuP, administrés par voies orale et sous-cutanée, sur la sécrétion hormonale et la fonction reproductrice ont été observés chez des jeunes rats mâles. Il est à noter que ces tests sont susceptibles de traduire les expositions humaines, ce qui suggère un risque vis-à-vis de la fertilité des hommes (Musard, 2006). En ce qui concerne le MeP et l'EtP, l'étude d'Oishi (2004) n'a pas mentionné d'effets altérant les systèmes hormonal et reproducteur des jeunes rats mâles. Il est à noter que les effets des parabènes sur le système de reproduction mâle sont encore mal identifiés et nécessiteraient des recherches supplémentaires (Kirchhof & de Gannes, 2013 ; Soni *et al.*, 2005).

Une étude épidémiologique cherchant les relations entre les concentrations urinaires de parabènes et les marqueurs de santé reproductive masculine a été réalisée par Meeker *et al.* (2011). Les échantillons d'urine recueillis chez un groupe d'hommes (âgés de 18 à 55 ans) fréquentant une clinique d'infertilité (aux Etats-Unis) ont été analysés pour déterminer les concentrations du MeP, du PrP et du BuP. Les associations de ces concentrations avec les taux sériques d'hormones (n = 167), les paramètres qualitatifs du sperme (n = 190) et les mesures des dommages au niveau de l'ADN des cellules spermatiques (n = 132) ont été également évaluées. Aucune association statistiquement significative n'a été observée entre les concentrations urinaires du MeP ou du PrP et les trois paramètres étudiés. Cependant, la concentration urinaire du BuP a été associée à des lésions au niveau de l'ADN des cellules spermatiques. Il est à noter que toutes les urines testées contiennent du MeP et que le PrP et le BuP sont respectivement présents dans 92 et 32% des échantillons d'urines analysées. Toutefois, seul le BuP est significativement ( $p = 0,03$ ) associé aux altérations de l'ADN des spermatozoïdes. Il est à noter qu'en général, l'étude n'a pas pu mettre en évidence des relations entre les concentrations urinaires de parabènes et les niveaux hormonaux ou la qualité du sperme. En effet, la variabilité intra-individuelle de l'exposition ainsi que les tailles modestes des échantillons pourraient limiter la détection de différentes relations recherchées. Cependant, l'observation de la relation entre le BuP et les dommages au niveau de l'ADN du sperme, en plus des effets additifs possibles suite aux expositions combinées avec d'autres perturbateurs endocriniens, mériteraient des recherches plus approfondies (Meeker *et al.*, 2011).

#### 4.1.2. Effet carcinogène controversé et prise de conscience des risques pour l'Homme

Etant donné que l'œstrogène est un important facteur étiologique dans le développement de la majorité des cancers du sein humain, il a été suggéré que l'utilisation des parabènes (xéno-œstrogènes) dans les formulations cosmétiques et de soins personnels, telles que les déodorants et les anti-sudorifiques axillaires, pourrait contribuer à accroître l'incidence des cancers du sein. Toutefois, il n'existe pas d'études traitant la carcinogénicité des parabènes administrés par voie orale et via l'eau potable. Cela pourrait être dû au fait qu'il ne s'agit pas d'une source d'exposition majeure par rapport aux produits cosmétiques et de soins personnels ou au fait que les recherches scientifiques sont en cours de réalisation (Błądzka *et al.*, 2014). Les observations cliniques montrent une incidence élevée du cancer au niveau du quadrant supérieur externe du sein, il s'agit de la zone sur laquelle les produits cosmétiques et de soins personnels sont localement appliqués. Les résultats de l'étude de Darbre *et al.* (2004), suggérant la présence de parabènes dans les tissus tumoraux du sein ainsi que les résultats des études décrivant le potentiel œstrogénique des parabènes, conduisent à l'hypothèse que ces molécules pourraient être impliquées dans l'incidence du cancer du sein. Dès lors, cette hypothèse a engendré une polémique sur les parabènes et a été largement discutée dans une série d'études et de rapports (Darbre *et al.*, 2004 ; Harvey, 2003 ; Harvey & Darbre, 2004 ; Harvey & Everett, 2004).

Darbre *et al.* (2004) ont détecté pour la première fois des parabènes (MeP, EtP, PrP, BuP et i-BuP) sous forme d'esters non hydrolysés dans un petit nombre d'échantillons de tissus tumoraux du sein humain ( $n = 20$ ) avec une concentration moyenne totale égale à  $20,6 \pm 4,2$  ng/g de tissus. Ces chercheurs suggèrent une absorption cutanée des parabènes contenus dans les formulations de certains produits à application topique, une rétention et une accumulation dans les tissus sans hydrolyse (Darbre *et al.*, 2003 cité par Mussard, 2006). En effet, cette accumulation tissulaire des parabènes sous une forme intacte pourrait s'expliquer par une inhibition des estérases de la peau par excès de substrat, les parabènes dans ce cas (Harvey & Darbre, 2004 cité par Mussard, 2006). Bien que les résultats de l'étude de Darbre *et al.* (2004) soient préliminaires, la signification clinique n'a pas été constatée. En effet, aucun tissu témoin n'a été examiné afin de démontrer le lien spécifique des parabènes avec le cancer du sein, en plus du petit nombre d'échantillons testés ( $n = 20$ ). L'étude n'a pas fourni d'informations sur l'âge des patients ainsi que leur éventuel usage de produits déodorants conservés par des parabènes. De plus, l'historique des médicaments (pouvant contenir des parabènes) administrés par les patients et les détails sur le type de la tumeur n'ont pas été mentionnés (Mussard, 2006 ; Soni *et al.*, 2005).

Certains auteurs ont contesté la validité de l'hypothèse de Darbre *et al.* (2004) du fait que la simple présence des parabènes dans les tissus cancéreux du sein ne fournit pas suffisamment de preuves vis-à-vis de l'effet carcinogène des parabènes (Golden *et al.*, 2005 ; Witorsch & Thomas, 2010). Certaines études *in vitro* ont remarqué un effet œstrogénique à partir des concentrations de parabènes relativement élevées ( $10^{-4}$ - $10^{-5}$  M) (Blair *et al.*, 2000 ; Okubo *et al.*, 2001), d'autres études ont observé cette activité à des niveaux inférieurs de l'ordre de  $10^{-7}$  M, ce qui correspond à 15,2 à 19,4 ppb pour le MeP et le BuP (Watanabe *et al.*,

2013 ; Zhang *et al.*, 2013). D'après Błędzka *et al.* (2014), étant donné que les concentrations de parabènes présents dans les tissus tumoraux du sein, qui sont des tissus ayant une affinité pour les œstrogènes (Pugazhendhi *et al.*, 2005), sont de l'ordre de  $20,6 \pm 4,2$  ng/g de tissus (Darbre *et al.*, 2004), il n'est pas inconcevable que les parabènes pourraient provoquer des perturbations via leurs liaisons aux récepteurs à œstrogènes.

Récemment, des éléments de réponse à la polémique scientifique suscitée par Darbre *et al.* (2004) sont rapportés par deux études. La première étude, élaborée par Dagher *et al.* (2012), vise à identifier le métabolisme des parabènes dans les cellules cancéreuses du sein du fait que leur potentiel œstrogénique ainsi que leur présence dans ces cellules ont été largement décrits dans la littérature scientifique. Ainsi, Dagher *et al.* (2012) ont pu démontrer qu'aucun des parabènes testés (MeP, BuP, BzP) n'a été métabolisé dans des cultures de cellules de cancer du sein, MCF-7 (lignée de cellules tumorales humaines avec surexpression de récepteurs à œstrogènes). Cette stabilité pourrait expliquer leur tendance à s'accumuler au niveau des tissus tumoraux du sein, tel que rapporté par Darbre *et al.* (2004). La deuxième étude, élaborée par Khanna & Darbre (2013), vise à identifier le lien entre la présence des parabènes et leur possible effet carcinogène. Cette étude a pu démontrer que les parabènes, à très faibles concentrations, sont à l'origine de la prolifération de colonies dans des cultures de cellules mammaires humaines non tumorigènes, MCF-10A. L'étude a conclu que cette prolifération cellulaire est prédictive de la possibilité d'apparition de tumeurs *in vivo* du fait que les parabènes ont pu induire une modification du phénotype des cellules mammaires humaines *in vitro*. Ainsi, ce lien récemment établi entre la présence des parabènes et leur carcinogénicité mammaire nécessiterait plus d'études et de recherches afin de le confirmer.

Depuis la première étude de Darbre *et al.* (2004) qui a rapporté la présence des parabènes au niveau des cellules cancéreuses mammaires et qui a suggéré un possible lien entre l'utilisation des produits cosmétiques et de soins personnels contenant des parabènes et le cancer du sein, de nouvelles études ont été élaborées pour éclairer cette hypothèse. Barr *et al.* (2012) ont confirmé leur omniprésence dans toutes les parties du sein humain. Des études les ont détectés au niveau du lait maternel (Schlumpf *et al.*, 2010 ; Ye *et al.*, 2008). D'autres études récentes ont également révélé leur omniprésence au niveau du sang, du placenta et des urines (Darbre & Harvey, 2014). Toutefois, les résultats sur les risques découlant de leur administration orale et cutanée sont encore peu concluants (Haman *et al.*, 2015) et la mise en évidence de leur effet carcinogène n'est pas encore totale et nécessiterait plus de recherches (Darbre & Harvey, 2014 ; Marques, 2014).

#### 4.2. Problématique de l'effet cocktail

Etant donné que plusieurs perturbateurs endocriniens possèdent les mêmes mécanismes d'action ou agissent au niveau des mêmes récepteurs du système endocrinien, les effets de l'exposition au cocktail de ces substances ne sont pas faciles à prédire. Une substance peut entraîner des effets multiples, en plus des effets dus à l'interaction des substances en mélange (Dewalque, 2015 ; Marques, 2014). La perturbation du système endocrinien est le plus souvent associée à un effet d'exposition à plusieurs substances à faibles concentrations (Sumpter & Johnson, 2005). Même à des concentrations en dessous des niveaux entraînant

des effets observés, un mélange de perturbateurs endocriniens peut provoquer une réponse œstrogénique (Brian *et al.*, 2005 ; Rajapakse *et al.*, 2002). De nombreux tests *in vitro* et *in vivo* ont pu observer des effets additifs et des synergies lors des expositions à des mélanges de perturbateurs endocriniens, même à des doses sans effets quand ils sont introduits seuls (Kortenkamp & Faust, 2010 ; Silva *et al.*, 2002 cités par Dewalque, 2015).

Darbre (2009) a testé l'effet des parabènes sur la prolifération des cellules MCF-7 du cancer du sein. Les résultats de l'étude indiquent que le mélange de cinq parabènes (à des concentrations sans effets observés chacun) peut induire une réponse œstrogénique en stimulant la prolifération des cellules cancéreuses. De plus, la réponse œstrogénique de l'œstradiol peut s'améliorer par ce mélange de parabènes. Dans l'organisme, cette amélioration pourrait s'observer pendant les périodes où l'œstradiol est présent à des niveaux faibles, au cours d'un cycle menstruel, avant la puberté ou après la ménopause. Charles & Darbre (2013) ont démontré *in vitro* que même si aucun des parabènes testés séparément n'a provoqué une augmentation significative de la prolifération des MCF-7, l'exposition combinée à tous les parabènes à des concentrations égales peut la provoquer. Il est à noter qu'une exposition de longue durée (environ 2 à 4 mois) des cellules MCF-7 à un mélange de cinq parabènes, à des concentrations en dessous de la plus petite concentration entraînant un effet observé (LOEC), résulte en une prolifération cellulaire accrue dans 5 cas sur 6 (Charles & Darbre, 2013). Ainsi, l'examen des effets de la présence de parabènes dans les tissus mammaires humains devrait être également considéré dans un contexte de mélanges de nombreuses autres substances chimiques pénétrant dans ces tissus à partir de plusieurs produits de soins personnels (Darbre & Charles, 2010 ; Darbre & Fernandez, 2013 cités par Darbre & Harvey, 2014). Il est à noter qu'en général la réalité des expositions aux mélanges de différents perturbateurs endocriniens est très complexe (Darbre & Harvey, 2014). Kim *et al.* (2012) ont étudié l'effet des doses combinées de bisphénol A et d'i-BuP dans les cellules cancéreuses de la glande pituitaire du rat et ont signalé que ces deux perturbateurs endocriniens peuvent entraîner, par addition, un accroissement du potentiel œstrogénique.

Les effets synergiques et additifs possibles des parabènes et d'autres perturbateurs endocriniens seraient d'une grande importance, du fait que les humains sont le plus souvent exposés à des mélanges de substances plutôt qu'à un seul composé et via plusieurs sources d'exposition, dont l'eau potable et les produits cosmétiques et de soins personnels (Błądzka *et al.*, 2014). Il est à noter que les études sur les effets cocktails sont rares, mais sont en évolution afin de mieux considérer les situations les plus complexes et les plus proches de la réalité des expositions (Dewalque, 2015 ; Haman, 2014 ; Marques, 2014).

### 4.3. Evaluation de risques pour l'Homme

Les parabènes sont utilisés depuis des décennies en tant que conservateurs sûrs. Cependant, leurs effets possibles, dus à la consommation de l'eau potable ou l'usage de produits industriels tels que les produits cosmétiques et de soins personnels, sur la fertilité mâle sont encore peu aboutis et nécessiteraient des recherches supplémentaires. De nouvelles études concernant leur effet carcinogène ne cessent d'apparaître depuis l'étude de Darbre *et al.* (2004) qui constitue la première alerte. Toutefois, il est encore impossible d'affirmer la

carcinogénicité de ces perturbateurs endocriniens (Marques, 2014). Il est à noter que la vulnérabilité des espèces vis-à-vis des perturbateurs endocriniens (et des xénobiotiques en général) dépend non seulement des propriétés intrinsèques de la substance, mais également de l'importance, de la durée et de la fréquence de l'exposition, de la voie d'exposition et des différentes sensibilités individuelles (Soni *et al.*, 2005 ; Steenhout, 2015). Il serait ainsi important de considérer ces critères lors de l'extrapolation des résultats vers l'espèce humaine. Il est à noter que la majorité des études n'ont pas traité les effets de l'exposition humaine aux parabènes dans l'eau potable du fait qu'il ne s'agit pas d'une source d'exposition majeure par rapport aux produits cosmétiques et de soins personnels. Toutefois, certaines études ont signalé la toxicité des dérivés halogénés des parabènes issus des traitements de potabilisation (Terasaki *et al.*, 2009). Il est, ainsi, difficile de confirmer que les parabènes sont des substances à caractère Cancérogène, Mutagène et Reprotoxique (CMR). À ce jour, les risques de ces perturbateurs endocriniens pour l'Homme et leurs possibles effets de mélanges avec d'autres molécules sont encore mal identifiés, ce qui entrave la prise de décision pour la gestion de la problématique des parabènes.

## CHAPITRE 5: Mesures de gestion de la pollution aquatique par les parabènes

L'omniprésence des parabènes dans l'environnement, leur consommation régulière, leur libération continue dans les milieux aquatiques ainsi que leurs risques environnementaux et sanitaires prouvés et/ou suspectés deviennent de plus en plus alarmants (Luo *et al.*, 2014 ; Soni *et al.*, 2005). Ainsi, la mobilisation face à la problématique des parabènes serait nécessaire, et cela en adoptant des mesures adéquates de gestion. Ces mesures font appel à la législation, aux alternatives industrielles, aux consommateurs, aux STEP et aux stratégies de surveillance.

### 5.1. Rôle de la législation

Il est à noter qu'à ce jour, il n'existe pas de normes spécifiques à la présence de perturbateurs endocriniens, dont les parabènes, au niveau des eaux continentales et des rejets des STEP. Toutefois, il serait possible de réviser la Directive Cadre sur l'Eau 2000/60/CE qui visait un meilleur état écologique des milieux aquatiques pour 2015 afin d'y intégrer les parabènes comme substances prioritaires (Haman, 2014). Il serait également important de miser sur les réglementations concernant les formulations de produits contenant des parabènes afin de limiter l'usage industriel de ces conservateurs et leur consommation journalière par la suite. Toutefois, le manque de preuves scientifiques suffisantes sur les risques et les effets sanitaires et environnementaux des parabènes limitent l'évolution de la réglementation européenne en ce sujet (Marques, 2014).

#### 5.1.1. Parabènes et produits alimentaires

L'utilisation des parabènes dans le domaine alimentaire est gérée par la Directive Européenne 95/2/CE, dans l'annexe III, concernant les additifs autres que les colorants et les édulcorants. Cette directive a autorisé l'EtP, le PrP, le MeP et leurs sels de sodium. Ainsi, toute la catégorie des additifs alimentaires allant de (E 214) à (E 219) a été autorisée avec une concentration du parabène (ou des parabènes en combinaison) inférieure à 0,1% en poids de la denrée alimentaire (Mussard, 2006). Cette même directive a interdit l'usage d'i-PrP, du BuP, d'i-BuP et du BzP. Ainsi, ces molécules qui ne présentent pas un usage fréquent dans les industries de produits alimentaires ne possèdent pas des numéros d'additifs alimentaires (Elie & Ripoll, 2007). Ensuite, la directive 2006/52/CE a interdit l'emploi du PrP (E216) et de son dérivé sodique (E217) dans les formulations de produits alimentaires suite à des études portant sur les effets de ces deux additifs sur l'appareil reproducteur du rat (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=uriserv:l21070a> ; Marques, 2014).

#### 5.1.2. Parabènes et produits pharmaceutiques

À ce jour, il n'existe pas de réglementation concernant la présence des parabènes au niveau des produits pharmaceutiques. Il est à noter qu'en avril 2013, l'Agence Européenne des médicaments (EMA) a lancé un projet de recommandations en ligne ouvert aux suggestions jusqu'en octobre 2013 afin de tirer des conclusions et de formuler des conseils à partir des derniers résultats scientifiques concernant les deux parabènes les plus employés dans les produits pharmaceutiques à usage oral, à savoir le MeP et le PrP. En se basant sur les

connaissances scientifiques disponibles, l'EMA a recommandé un seuil de 0,2% pour le MeP introduit dans ces médicaments, et cela est appliqué même pour la population pédiatrique. Pour le PrP, malgré le manque de preuves scientifiques suffisantes, l'EMA a souligné l'importance de la poursuite des recherches et a défini une dose journalière admissible de 5 mg/kg par j, et cela est uniquement appliqué pour les adultes et les enfants de plus de deux ans. Il est à noter que cette agence n'a pas recommandé l'interdiction des parabènes dans les formulations pharmaceutiques et que son projet de recommandations n'est toujours pas finalisé (EMA, 2015 ; Maques, 2014).

### 5.1.3. Parabènes et produits cosmétiques

Au niveau européen, l'utilisation des parabènes dans les produits cosmétiques est gérée par la directive 76/768/CEE puis par le règlement n° 1223/2009. Les concentrations autorisées sont de 0,4% en poids quand le parabène est l'unique agent conservateur utilisé et de 0,8% lorsqu'il est en mélange (Błędzka *et al.*, 2014). En 2011, le Danemark a été le premier pays qui a interdit l'utilisation de certains parabènes (PrP, i-PrP, BuP, i-BuP) dans les produits de soins personnels destinés aux enfants de moins de trois ans (Błędzka *et al.*, 2014). En 2010, 2011 et 2013, le comité scientifique de la Commission Européenne a indiqué que des données complémentaires sur l'usage des parabènes dans les produits cosmétiques ainsi que sur leurs effets reprotoxiques probables étaient nécessaires. Cependant, les conclusions par rapport aux parabènes les plus employés ont affirmé que le MeP et l'EtP sont sans danger quand ils sont utilisés à 0,4% seuls ou à 0,8% en mélange avec d'autres esters, et que le BuP et le PrP sont également sans danger à des concentrations individuelles en dessous de 0,19% (Bailly, 2015). Ce n'est qu'en 2014 que la Commission Européenne (règlement n° 1004/2014 modifiant l'annexe V du règlement précédant) a défini un nouveau seuil de 0,14% (au lieu des limites de 0,4% et de 0,8% déjà définies) comme concentration sûre pour l'utilisation du PrP et du BuP, qu'ils soient seuls ou combinés. De plus, « *l'utilisation de ces deux agents conservateurs est interdite dans les produits sans rinçage destinés à être appliqués sur la zone du siège des enfants de moins de trois ans étant donné que le risque de pénétration percutanée est plus élevé en présence d'une irritation de la peau qu'avec une peau intacte* » ([http://europa.eu/rapid/press-release\\_IP-14-1051\\_fr.htm](http://europa.eu/rapid/press-release_IP-14-1051_fr.htm)). Ce n'est qu'à partir du 16 avril 2015 que cette nouvelle loi est entrée en vigueur et a été appliquée aux produits mis sur le marché. En 2014, la Commission Européenne a interdit, dans son règlement n° 358/2014, l'emploi de cinq parabènes (i-PrP, i-BuP, Phénylparabène, BzP, Pentylparabène) dans les formulations des produits cosmétiques (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32014R1004>). Suite à cette loi, les produits cosmétiques mis sur le marché après le 30 octobre 2014 sont dépourvus de ces parabènes ([http://europa.eu/rapid/press-release\\_IP-14-1051\\_fr.htm](http://europa.eu/rapid/press-release_IP-14-1051_fr.htm)). Toutefois, ces molécules de parabènes interdites ne sont pas les plus utilisées dans le domaine industriel, dont celui des produits cosmétiques et de soins personnels (Bailly, 2015). Il est à souligner qu'il est probable qu'un lobbying industriel a joué un certain rôle afin de freiner l'interdiction ou la réglementation des parabènes les plus employés non seulement dans les formulations de produits cosmétiques et de soins personnels, mais également dans les formulations pharmaceutiques et alimentaires.

#### 5.1.4. Parabènes et règlement REACH

REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of CHemicals) est le règlement européen (1907/2006/CE) sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et les restrictions des substances chimiques. Il a été mis en application en 2007 et vise à améliorer la protection de la santé humaine et de l'environnement grâce à l'identification précoce des propriétés intrinsèques des substances chimiques. Le règlement REACH responsabilise les industries pour évaluer les risques des produits chimiques et fournir des informations de sécurité sur les substances. Les fabricants et les importateurs sont obligés d'enregistrer les identités de leurs substances chimiques dans une base de données centrale appartenant à l'ECHA (European CHemicals Agency). Cette agence gère les bases de données des substances chimiques, coordonne l'évaluation approfondie de certaines substances suspectes et élabore une base de données accessible au public afin de les informer sur les risques de certaines substances chimiques. Le règlement prévoit également la substitution progressive des substances chimiques extrêmement préoccupantes (SVHC) lorsque des alternatives appropriées sont identifiées ([http://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/reach\\_en.htm](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/reach_en.htm)).

Suite à la réception et à l'évaluation des dossiers d'enregistrement, la substance peut être considérée sans risque, elle peut être donc utilisée. Si elle présente des risques maîtrisables, son utilisation est alors conditionnée. Si la substance présente des risques, son usage est alors encadré et peut être interdit. Elle devrait, dans ce cas, être substituée par une autre substance alternative sans risque. Concernant les substances SVHC, il existe un système particulier d'autorisation et de restriction. Il s'agit de substances CMR, de substances PBT ainsi que des perturbateurs endocriniens dont les effets sur la santé humaine et sur l'environnement sont scientifiquement prouvés. Dans le cas où la substance est une SVHC, elle est classée dans la liste de substances candidates, celle-ci reprend aussi les substances susceptibles d'être classées dans la liste d'autorisation (Marques, 2014).

Il est à noter qu'actuellement, aucun parabène n'est intégré dans la liste de substances candidates du règlement REACH (<http://echa.europa.eu/web/guest/candidate-list-table>). En effet, l'inscription de substances dans cette liste crée des obligations légales contraignant les industriels (Marques, 2014). Cela pourrait, peut-être, expliquer pourquoi les réglementations par rapport aux parabènes sont freinées et pourquoi certaines réglementations concernaient les parabènes les moins utilisés par les industriels.

#### 5.1.5. Parabènes et système général harmonisé

Le règlement REACH est complété par le règlement CLP (n°1272/2008/CE) sur la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances chimiques et des mélanges. Ce règlement CLP vise à s'aligner avec le système général harmonisé des Nations Unies dont la vocation est de devenir l'unique système mondial de classification et d'étiquetage. Il est ainsi obligatoire de classer les substances chimiques et leurs mélanges selon les données de danger et d'utiliser des pictogrammes et des phrases de risques (Marques, 2014 ; Steenhout, 2015). Actuellement, les résultats sur la toxicité des parabènes et leurs potentiels CMR et de

perturbation endocrinienne ne sont pas assez concluants pour affirmer leurs dangers selon le règlement CLP (Marques, 2014).

Certes, les lois appliquées sur certains produits pourraient aider à limiter la présence de certains parabènes en amont des STEP et au niveau des milieux aquatiques par la suite. Cependant, la réglementation par rapport aux parabènes est beaucoup moins encadrée en comparaison avec d'autres perturbateurs endocriniens et ne concerne pas tous les parabènes ni tous les produits de consommation. En effet, des recherches supplémentaires seraient nécessaires pour trancher par rapport à la législation portant sur les parabènes, leurs métabolites ainsi que leurs produits de combinaison avec d'autres perturbateurs endocriniens. Toutefois, en respect du principe de précaution, le manque de preuves scientifiques suffisantes par rapport aux effets de certains micropolluants et à leur effet cocktail ne devrait pas freiner les mesures réglementaires de gestion des risques environnementaux. Ainsi, les parabènes devraient figurer au niveau du règlement REACH dans la liste des « *substances préoccupantes soumises à une autorisation provisoire et restrictive* » en attendant la mise en œuvre des alternatives de substitution et des décisions réglementaires (Bailly, 2015).

## 5.2. Rôle de la recherche d'alternatives pour les industriels

La recherche industrielle de substances alternatives aux parabènes pour conserver les produits pourrait limiter la présence de ces perturbateurs endocriniens dans les eaux usées et dans l'environnement par la suite. De plus, la prise en compte des effets démontrés et/ou suspectés de ces micropolluants devrait être un élément incitant les recherches visant à limiter l'utilisation des parabènes et à terme de proscrire totalement leur utilisation (Marques, 2014). Plusieurs alternatives naturelles et techniques peuvent remplacer l'utilisation des parabènes comme agent conservateur dans les produits d'usage fréquent. Toutefois, il serait nécessaire de veiller à ce que les substituts naturels aux parabènes ne posent pas aussi de problèmes pour la santé humaine et l'environnement, sachant que les parabènes eux-mêmes peuvent également exister à l'état naturel (Colombe, 2011 ; Soni *et al.*, 2005).

Les huiles essentielles sont reconnues pour leurs propriétés antiseptiques, anti-infectieuses et surtout anti-bactériennes et anti-fongiques. Grâce à ces deux dernières propriétés, les huiles essentielles peuvent être introduites dans les formulations des produits en tant que conservateur d'origine naturelle. Cependant, vu leur large spectre d'action, une bonne connaissance et maîtrise de ces substituts sont requises. En effet, les huiles essentielles contiennent une diversité de molécules (variant entre 10 à 250 en fonction des plantes) d'où la diversité de leurs actions. Ainsi, les doses utilisées devraient être bien maîtrisées afin d'éviter leurs possibles effets indésirables, sans oublier le fait que certaines huiles essentielles peuvent contenir des allergènes naturels et sont connues par leurs odeurs intenses (Colombe, 2011 ; Kerdudo, 2014). Les substances chimiques naturelles peuvent également être utilisées. À titre d'exemple, l'acide formique et son sel de sodium issus des aiguilles des sapins peuvent être introduits dans les formulations des produits. L'alcool, étant un agent anti-microbien, peut remplacer les parabènes dans les formulations des produits cosmétiques, par exemple, sauf qu'une forte concentration peut assécher et irriter les peaux sensibles. C'est la raison pour laquelle, ce substitut devrait être bien dosé dans les produits. Par exemple, l'éthanol est un

alcool d'origine biologique et peut être produit soit par fermentation des sucres à partir des végétaux (cane à sucre, betterave,...), soit par hydrolyse de l'amidon à partir des céréales (blé, maïs) (Colombe, 2011).

Il existe d'autres alternatives, d'ordre technique, qui se focalisent sur des emballages spécifiques des produits ne contenant pas de conservateurs. Il s'agit de modifier le conditionnement en utilisant des flacons multi-doses, de stériliser le produit et de développer des préparations uni-doses.

Par exemple, Théa est l'un des laboratoires pharmaceutiques qui a pu développer un flacon multi-doses sans conservateur (appelé ABAK) et préservant la stérilité des collyres à l'aide d'une membrane filtrante. Toutefois, ce type de conditionnement est moins adapté aux gels et aux formulations visqueuses (Marques, 2014 ; THÉA, s.d.).

La stérilisation Ultra Haute Température (UHT) est une autre solution permettant d'éviter l'usage de conservateurs surtout dans les produits alimentaires et cosmétiques. Il s'agit de porter le produit à une température de l'ordre de 135°C pendant un court intervalle de temps (1 à 2 sec) et de le refroidir rapidement. Cette technique de conservation assure la destruction de la quasi-totalité des micro-organismes et la protection des propriétés du produit. Il est à noter que cette technique n'est applicable que si le traitement thermique ne perturbe ni les structures moléculaires ni les mélanges de phases dans le produit. Le conditionnement du produit dans un emballage stérile devrait également suivre des conditions d'asepsie totale. Concernant les médicaments, différentes techniques de stérilisation peuvent être employées selon les propriétés du médicament et de son emballage. Par exemple, la technique moyennant la chaleur humide permet la stérilisation de divers matériaux tels que le métal, le plastique et le verre. Des solutions emballées peuvent également être stérilisées suivant cette technique à condition que le contenu et le contenant soient thermostables. Toutefois, suite à l'ouverture du produit, la stérilité est perdue, ce qui incite à développer des recherches par rapport à la conservation du produit pendant son utilisation (Marques, 2014).

Les préparations uni-doses sont stériles et sont, ainsi, dépourvues d'agents de conservation. Cependant, ce type de conditionnement assure la stérilité et l'efficacité du produit pour un maximum de trois jours. Une fois ouvert, le contenu des tubes uni-doses n'est pas protégé de l'air extérieur et peut subir une rétro-contamination. Il est à noter qu'en comparaison avec un flacon à multiples doses, ces préparations sont plus coûteuses et peu écologiques du fait d'un grand nombre de tubes uni-doses consommés lors d'un traitement (Colombe, 2011 ; Marques, 2014).

Ainsi, malgré le fait que les effets et les propriétés de certaines substances alternatives aux parabènes demeurent encore mal maîtrisés, les solutions techniques semblent avoir plus d'avantages même s'elles ne peuvent pas être adaptées à toutes les formulations (Marques, 2014). Il est à noter que certains industriels préfèrent le contrôle de l'utilisation de la substance plutôt que son interdiction complète. Toutefois, en pesant les risques sanitaires et environnementaux contre les risques économiques pour les entreprises, il est possible d'obliger les industriels à employer les alternatives (tout en veillant à ce que ces dernières ne

présentent pas les mêmes risques que la substance remplacée). Il est à souligner que cette prise de décision dépend de la recherche active des substituts ainsi que de la maîtrise de leurs effets et que ces recherches pourraient être freinées par un certain lobbying du fait des coûts économiques pouvant peser sur les industriels lors d'une telle transition (Zaccai, 2014).

### 5.3. Rôle de la consommation de produits sans parabènes

La consommation de produits dépourvus de parabènes peut contribuer à limiter leur présence dans l'environnement. En effet, depuis que l'étude de Darbre *et al.* (2004) a incriminé les parabènes dans l'incidence du cancer du sein, une polémique s'est posée et le problème s'est trouvé largement controversé et médiatisé. Aujourd'hui, les consommateurs sont de plus en plus conscientisés des effets de ces perturbateurs endocriniens et devraient ainsi ne plus s'engager dans la consommation de produits suspects. Cette prise de conscience aiderait bien évidemment au changement du comportement du consommateur et au retrait des produits contenant des parabènes en faveur des produits plus sûrs. Dans ce sens, il est à noter que la mention « sans parabènes » indiquée sur les emballages de certains produits commercialisés n'est pas toujours véridique et peut induire les consommateurs en erreur. En effet, cette mention peut figurer sur des produits ne nécessitant pas l'ajout de conservateurs comme les produits secs (produits sous forme de poudre) et les huiles. Dans ce cas, la mention « sans parabènes » n'est pas fausse mais elle est employée pour des fins de marketing, du fait qu'il s'agit de produits peu susceptibles au développement microbien. Elle peut indiquer qu'il n'existe pas de parabènes dans le produit, mais quid de l'identité et des effets des conservateurs les remplaçant? De plus, cette mention n'assure pas une absence totale de parabènes dans le produit fini. Elle indique qu'aucun parabène n'a été employé mais certains ingrédients de la formulation peuvent avoir été conservés par des parabènes, ces derniers sont ainsi présents au niveau du produit (Colombe, 2011).

### 5.4. Rôle de l'optimisation des traitements au niveau des STEP

La surverse des réseaux d'assainissement unitaires, dont la quantité d'eau à traiter dépasse la capacité d'épuration des STEP pendant les périodes les plus pluvieuses, est à l'origine des rejets directs de l'eau brute non traitée mélangée à l'eau de ruissellement dans les eaux de surface. Ainsi, l'installation d'un réseau d'assainissement séparatif semble être plus efficace non seulement pour la réduction des concentrations des parabènes, mais également d'autres micropolluants libérés dans les milieux aquatiques. Un tel réseau permet de séparer les eaux brutes des STEP des eaux de pluie, d'éviter les déversements directs et de garantir des eaux usées homogènes en termes de qualité et quantité annuelles. Toutefois, les coûts d'installation des réseaux d'assainissement séparatifs ainsi que le refus de certaines STEP d'adapter leurs techniques de traitements peuvent bloquer cette alternative.

Certes, les parabènes sont presque éliminés des eaux usées pendant les traitements primaire et secondaire en STEP vu leur caractère hydrophobe qui leur permet de s'adsorber sur les matières en suspension et les boues. Cependant l'élimination de ces micropolluants n'est pas totale ; cela pourrait encourager l'optimisation des traitements au sein des STEP via l'utilisation de techniques avancées d'oxydation, des bio-filtres fongiques, des procédés

membranaires ou d'adsorption. Peu d'études ont exploré les traitements améliorant les rendements d'abattement spécifiques aux parabènes dans les STEP. Il est à noter que les études portent généralement sur les produits de soins personnels ainsi que certains micropolluants dans la fraction liquide de STEP et qu'il n'existe pas d'études traitant l'élimination des parabènes de la fraction biosolide. Actuellement, il n'existe pas de traitement spécifique pour l'élimination complète des micropolluants vu leurs différentes propriétés. L'ozonation comme exemple de technique avancée d'oxydation, les procédés membranaires, la biodégradation fongique et l'adsorption sur charbon actif et sur des biopolymères sont traités ci-dessous. Il s'agit de techniques prometteuses pour le traitement des parabènes (Luo *et al.*, 2014). Cependant, plus d'études seraient nécessaires afin d'identifier les traitements les plus efficaces non seulement d'un point de vue technique, mais aussi d'un point de vue impact global et économique (Verlicchi *et al.*, 2010).

#### 5.4.1. Techniques avancées d'oxydation

Parmi ces techniques, l'ozonation et les ultraviolets sont plus efficaces par rapport aux traitements classiques du fait de leurs rendements d'élimination élevés et de leur non-sélectivité (Luo *et al.*, 2014 ; Trapido *et al.*, 2014). En général, certains facteurs clés, tels que le pH, la composition de l'eau usée en micropolluants et le dosage des agents oxydants employés, jouent un rôle dans la réussite de l'élimination des contaminants émergents. Toutefois, leur application est limitée par des coûts opérationnels élevés (car elles sont énergivores) et par la formation de sous-produits d'oxydation. Il est à noter que ces sous-produits constituent la préoccupation majeure de l'application de ces traitements. Certaines études indiquent qu'ils ont généralement des concentrations faibles ainsi que des activités œstrogéniques et anti-microbiennes insignifiantes par rapport aux composés parents (Reungoat *et al.*, 2010 cité par Luo *et al.*, 2014). Toutefois, des études approfondies seraient nécessaires afin d'évaluer leurs effets probables.

En raison de son potentiel d'oxydation élevé avec libération de peu de sous-produits, l'ozone (O<sub>3</sub>) est l'un des oxydants les plus couramment utilisés pour l'élimination des composés organiques dans les eaux usées (Beltran-Heredia *et al.*, 2001). L'étude menée par Li *et al.* (2015) a montré que l'ozonation a été efficace pour l'élimination rapide des parabènes avec des rendements d'abattement dépassant 98,8%. Toutefois, Tay *et al.* (2010) ont observé une forte diminution de la réaction des parabènes avec l'O<sub>3</sub> en milieu acide. Il est à noter que les rendements d'élimination des parabènes (MeP, EtP, PrP et BuP) par cette technique sont plus élevés que ceux de l'APHB et des sous-produits di-chlorés des parabènes. L'APHB, précurseur et métabolite des parabènes, est partiellement éliminé par l'ozonation (92,4%). Les dérivés di-chlorés de parabènes sont plus résistants à l'ozonation avec des rendements d'élimination limités à 59,2 et 82,8% respectivement pour le 3,5-2Cl-EtP et le 3,5-2Cl-MeP. Ces dérivés di-chlorés sont assez robustes pour résister à l'ozonation, ce qui suppose leur présence probable au niveau des milieux aquatiques (Li *et al.*, 2015). Ceci pourrait encourager à coupler l'ozonation à d'autres techniques avancées d'oxydation et à approfondir les recherches sur l'élimination de ces molécules.

### 5.4.2. Procédés membranaires

Les procédés membranaires pourraient représenter une autre alternative pour l'élimination des micropolluants comme les parabènes. Leur rétention se fait généralement par exclusion de taille, adsorption à la surface membranaire et répulsion des charges. Ces mécanismes d'élimination dépendent d'un certain nombre de facteurs, tels que le type du procédé à membrane, les caractéristiques de la membrane, les conditions d'exploitation ainsi que les caractéristiques spécifiques des micropolluants et l'encrassement des membranes (Schäfer *et al.*, 2011). Bien que l'efficacité de la microfiltration (MF) et de l'ultrafiltration (UF) soit prouvée dans la réduction de la turbidité, les micropolluants sont généralement faiblement éliminés par ces procédés. En effet, les tailles des pores de ces membranes sont beaucoup plus grandes que les tailles moléculaires des micropolluants. La nanofiltration (NF) peut par contre montrer une certaine efficacité d'élimination de micropolluants, du fait que la membrane présente des pores plus petits et peut retenir certains micropolluants. Certes, la NF est une technique prometteuse pour l'élimination des micropolluants comme les parabènes. Toutefois, elle est énergivore et son application peut trouver des limites telles que le colmatage de la membrane et l'élimination des concentrés retenus (Luo *et al.*, 2014).

### 5.4.3. Biodégradation fongique

La biodégradation fongique est une biotechnologie prometteuse permettant d'optimiser l'abattement des micropolluants au niveau des STEP. Dans l'étude de Vargas (2013), le champignon *Trametes versicolor*, produisant des laccases (enzymes dégradant la lignine du bois), a servi pour la réalisation du biofiltre afin de dégrader certains micropolluants. Il s'agit d'une colonne contenant un support solide ligneux sur lequel le champignon est immobilisé et à travers lequel les eaux testées sont filtrées. L'étude a montré l'efficacité des laccases, oxydases extracellulaires, dans la dégradation totale ou partielle des micropolluants. Cependant, les rendements de dégradation ont significativement varié lorsque les molécules cibles sont en mélange avec d'autres micropolluants. L'effet remarquable de la présence de plusieurs micropolluants se traduit par la variation de la cinétique de la réaction de dégradation selon les molécules présentes dans le mélange. Ainsi, l'effet mélange devrait être bien compris afin de mieux appliquer les biofiltres et de mieux cibler les micropolluants à éliminer dans les eaux usées traitées. Il est à noter que différents paramètres peuvent influencer l'application des biofiltres fongiques. En effet, les rendements d'élimination varient significativement selon les conditions expérimentales, les substances organiques traitées et la souche du champignon. Par exemple, le pH affecte la production des laccases, leur activité ainsi que le taux d'élimination des micropolluants. Il serait également nécessaire d'optimiser les conditions d'application des biofiltres fongiques dans l'élimination des micropolluants, et cela en améliorant le temps de contact eau-champignon et en évitant le colmatage de la colonne (Díaz-Cruz *et al.*, 2014 ; Vargas, 2013).

En ce qui concerne la dégradation fongique de certains parabènes, Mizuno *et al.* (2009) ont rapporté une diminution de 99% de la concentration d'*i*-BuP suite à 2 j de traitement avec *T. versicolor*. Par contre, les concentrations d'*i*-BuP et du BuP ont respectivement diminué de 15 et 5% suite à 2h de traitement par des laccases partiellement

purifiées à partir des cultures de *T. versicolor*. Il est à noter que ces pourcentages ont été maintenues jusqu'à 8h de traitement. Cela suggère que la dégradation des parabènes par des laccases fongiques est possible, mais n'est pas suffisamment efficace pour une application visant la bioremédiation des parabènes. Toutefois, ces résultats peuvent être améliorés par l'usage de médiateurs tels que le 1-hydroxybenzotriazole (HBT) (Mizuno *et al.*, 2009).

L'étude menée par Macellaro *et al.* (2014) a cherché le potentiel de quatre laccases de différentes origines fongiques dans la biodégradation des parabènes en présence de deux médiateurs. Il a été démontré qu'à une concentration de 200  $\mu\text{M}$ , le médiateur Acétosyringone (AS) (un médiateur naturel *eco-friendly*, facilement et économiquement disponible) est le meilleur médiateur vu qu'il a stimulé toutes les laccases pour dégrader le MeP et le BuP après 1h de traitement. La laccase fongique issue du *Pleurotus ostreatus* et stimulée par le médiateur AS a montré les meilleures performances par rapport aux autres laccases testées vu qu'elle a respectivement dégradé en 30 min 50 et 60% du MeP et du BuP. Mizuno *et al.* (2009) ont démontré que les concentrations d'*i*-BuP et du BuP ont diminué de 95% après 2h de traitement et ont été totalement éliminées après 4h de traitement avec des laccases sécrétées par *T. versicolor* et en présence de 2 mM du HBT comme médiateur. Il est à noter que des recherches complémentaires seraient nécessaires pour vérifier la possible contribution, en tant que médiateurs fongiques, d'autres métabolites issus de *T. versicolor* lors de la dégradation d'*i*-BuP. Il serait également important de vérifier la présence d'autres enzymes impliquées dans la dégradation de parabènes par *T. versicolor* (Mizuno *et al.*, 2009) ainsi que par d'autres espèces fongiques.

#### 5.4.4. Procédés d'adsorption

##### 5.4.4.1. Sur charbon actif

L'adsorption sur charbon actif sous forme granulaire (CAG) ou sur charbon actif sous forme de poudre (CAP) présente également un grand potentiel pour éliminer les traces de contaminants émergents, en particulier les composés apolaires ayant un  $\log K_{ow}$  supérieur à 2. Toutefois, un taux d'élimination élevé dépend de la dose du CAP ou de la régénération du CAG (Bolong *et al.*, 2009 ; Snyder *et al.*, 2006). Schäfer *et al.* (2003) ont constaté que le potentiel d'élimination des perturbateurs endocriniens par CAP peut aller jusqu'à 90% (avec 5 mg/L de CAP et 4h comme temps de contact). Toutefois, l'application de cette technique est limitée par la nécessité de régénérer le charbon actif (étape énergivore) ou de l'éliminer et par les coûts financiers qui sont relativement élevés (Luo *et al.*, 2014 ; Verlicchi *et al.*, 2010).

##### 5.4.4.2. Sur des bio-polymères

Un grand intérêt est récemment attaché à l'utilisation des bio-polymères et des molécules naturelles comme adsorbants, tels que la chitine, le chitosan, l'amidon et la Cyclodextrine (CD). Cette dernière a pris de l'importance ces dernières années en raison de sa cavité hydrophobe pouvant piéger différents composés y compris les matières organiques, inorganiques et organométalliques, sous formes neutres, cationiques, anioniques, ou même de radicaux (Chin *et al.*, 2010). En outre, la CD a une faible toxicité ainsi qu'une excellente

biocompatibilité (Prabaharan & Mano, 2006) et biodégradabilité (Lu *et al.*, 2008). La production des CD est respectueuse de l'environnement, puisqu'elles sont le produit de la dégradation enzymatique de l'amidon. Il existe trois principaux types de CD:  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ -CD. Parmi ces trois types, les  $\beta$ -CD sont les moins coûteuses. La solubilité des CD dans l'eau leur rend peu pratiques à l'utilisation comme adsorbant. Toutefois, le polymère  $\beta$ -CD est le moins hydro-soluble (Chin *et al.*, 2010), d'où les nombreuses études traitant de ses applications dans l'élimination du phénol à partir des eaux usées (Yamasaki *et al.*, 2006), l'extraction des composés stéroïdiens (Moon *et al.*, 2008) et en tant que senseur fluorescent pour la détection du bisphénol A (Zhu *et al.*, 2009).

En raison du fait que les parabènes sont capables de former des complexes d'inclusion avec la  $\beta$ -CD, Chin *et al.* (2010) ont étudié l'efficacité de ce bio-polymère comme adsorbant afin d'éliminer les parabènes à partir d'une solution aqueuse. Différents polymères de  $\beta$ -CD ont été préparés à l'aide de deux agents de réticulation, à savoir, l'Hexaméthylène diisocyanate (HMDI) et le 2,6-toluène-diisocyanate (TDI). La capacité d'adsorption du polymère  $\beta$ -CD-TDI est supérieure à celle du  $\beta$ -CD-HMDI. Les capacités d'adsorption de  $\beta$ -CD-HMDI sont de 0,0305, 0,0376, 0,1854 et 0,3026 mmol/g respectivement pour le MeP, l'EtP, le PrP et le BzP. Pour les  $\beta$ -CD-TDI, elles sont de l'ordre de 0,1019, 0,1286, 0,2551, et 0,3699 mmol/g respectivement pour le MeP, l'EtP, le PrP et le BzP. De plus, l'adsorption des parabènes dépend du rapport molaire du TDI, ce qui n'est pas le cas pour le HMDI. Cette étude a pu démontrer que les deux polymères peuvent être régénérés et réutilisés et qu'ils présentent un résultat positif lors des tests sur des échantillons réels. Toutefois, des études supplémentaires seraient nécessaires pour confirmer ces résultats. Il serait également intéressant de tester des situations compétitives où les parabènes sont présents dans un cocktail avec d'autres molécules.

## 5.5. Rôle des stratégies de surveillance

### 5.5.1. Stratégie d'évaluation et de gestion des risques

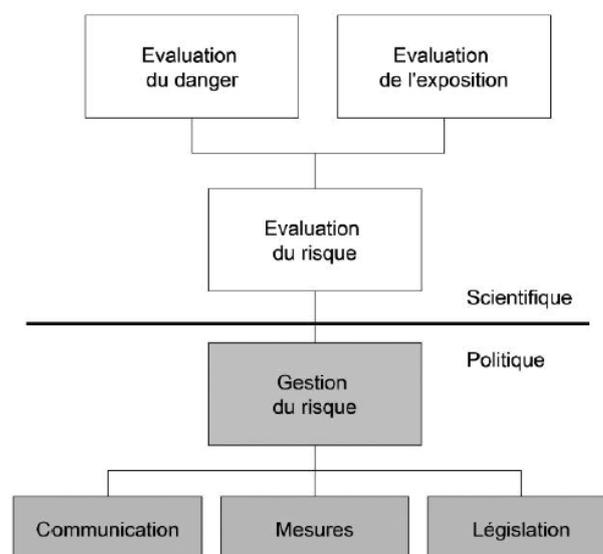
L'évaluation des risques environnementaux constitue le lien entre les sciences de l'environnement et la gestion des risques. Elle vise à fournir des données suffisantes pour la prise de décision concernant la protection de l'environnement contre les effets dangereux des substances chimiques comme les parabènes. L'évaluation des risques environnementaux est basée sur une stratégie visant à comparer les estimations des concentrations d'effet (PNEC) et d'exposition (PEC) et se déroule en quatre étapes (Breitholtz *et al.*, 2006 ; Steenhout, 2015):

- *Identification des dangers*: il s'agit d'identifier les effets dangereux d'une substance et de déterminer les données scientifiques nécessaires à l'évaluation du degré du risque (types d'effets générés par la substance, conditions d'exposition faisant apparaître des dommages environnementaux, ...).
- *Evaluation des effets* : il s'agit d'estimer la relation quantitative entre la dose et l'effet d'une substance. Cette étape vise à calculer la concentration prédite sans effet sur l'environnement ou PNEC. Pour ce faire, la NOEC, qui présente la concentration la plus

élevée de la substance testée n'entraînant pas d'effet observé, est convertie en PNEC en appliquant des facteurs d'incertitude dépendant de la qualité des tests (généralement situés entre 10 et 10 000). Les données peuvent provenir des tests de toxicité à court et à long termes, des études des relations QSAR ainsi que des études épidémiologiques sur l'Homme ou des écosystèmes. Il est à noter que les relations dose-effet dépendent de la durée et de l'intensité de l'exposition. Toutefois, cette relation est difficile à vérifier pour les perturbateurs endocriniens. Les parabènes, par exemple, sont capables d'entraîner des effets toxiques sur les organismes aquatiques lors des expositions continues et à très faibles doses (Sumpter & Johnson, 2005). Il serait ainsi intéressant d'améliorer les tests d'écotoxicité chronique reflétant la réalité des expositions aux perturbateurs endocriniens afin de diminuer l'incertitude lors du calcul du PNEC.

- *Evaluation de l'exposition*: il s'agit d'estimer la concentration d'exposition prédite (PEC) pour les compartiments environnementaux. Ce paramètre traduit l'étendue de l'exposition environnementale à la substance testée et prend en compte son comportement et devenir dans l'environnement. Il est à noter que le manque de données et la variabilité des conditions d'exposition peuvent augmenter l'incertitude par rapport à l'estimation du PEC.
- *Caractérisation du risque* : Elle comprend la description de la nature et de l'intensité du risque, l'évaluation du degré d'incertitude et l'estimation de la probabilité du risque. La caractérisation du risque d'une substance est exprimée par le quotient PEC/PNEC. Il ne s'agit pas du risque réel de la substance mais d'une estimation relative de la probabilité d'effets néfastes qui augmente avec l'augmentation de ce quotient. L'estimation du risque relatif d'une substance permettra par la suite d'orienter l'aménagement du risque.

Suite à l'évaluation des risques posés par la substance testée, des mesures de gestion peuvent être établies. En effet, la stratégie combine le travail scientifique (évaluation des risques) et la prise de décision politique (gestion ou aménagement des risques) (figure 28).



**Figure 28** : Processus menant à la gestion des risques (Ramseier Gentile *et al.*, 2013)

### 5.5.2. Stratégie communautaire concernant les perturbateurs endocriniens

L'Union Européenne a commencé une stratégie communautaire sur les perturbateurs endocriniens depuis décembre 1999. « *Les objectifs de cette nouvelle stratégie consistent à identifier le problème de la perturbation endocrinienne, ses causes et ses conséquences, ainsi qu'à définir une politique d'action sur la base du principe de précaution afin de répondre rapidement et efficacement au problème* » ([http://europa.eu/rapid/press-release\\_IP-99-1007\\_fr.htm](http://europa.eu/rapid/press-release_IP-99-1007_fr.htm)). La stratégie présente un calendrier avec des mesures sur le court (1 à 2 ans), le moyen (2 à 4 ans) et le long (plus de 4 ans) termes (tableau 12).

**Tableau 12** : Actions de l'Union Européenne sur les perturbateurs endocriniens ([http://europa.eu/rapid/press-release\\_IP-99-1007\\_fr.htm](http://europa.eu/rapid/press-release_IP-99-1007_fr.htm) cité par Marques, 2014)

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>À court terme</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etablir une liste de substances devant être évaluées en priorité (liste prioritaire de perturbateurs endocriniens)</li> <li>- Etablir des programmes de surveillance visant à estimer l'exposition aux substances sur la liste prioritaire</li> <li>- Identifier des groupes vulnérables à l'exposition à certaines substances</li> <li>- Assurer un échange d'information et une coordination efficace entre tous les acteurs</li> <li>- Informer la population</li> <li>- Consulter régulièrement les parties intéressées</li> </ul> |
| <b>À moyen terme</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Identifier et évaluer les perturbateurs endocriniens</li> <li>- Continuer la recherche et le développement sur ce sujet</li> <li>- Encourager la recherche de produits de substitution et les initiatives privées</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>À long terme</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adapter et/ou modifier les mesures législatives actuelles afin de prendre en compte les perturbateurs endocriniens</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

Ce n'est qu'en 2007 que certains parabènes (MeP, EtP, PrP, BuP) ont été classés dans la catégorie 1 (cette catégorisation nécessite une preuve de perturbation endocrinienne de la substance testée chez au moins une espèce) de la liste des perturbateurs endocriniens avec un degré de préoccupation moyen (Petersen *et al.*, 2007). Mais, quid des mesures effectives de gestion après la classification ?

Il est à noter que les résultats de l'évaluation des risques des parabènes sur l'environnement et sur l'Homme ne sont pas encore concluants (chapitres 3 et 4). Certes, les parabènes sont incriminés du point de vue des recherches scientifiques et leurs risques ne sont pas totalement caractérisés. Toutefois, le principe de précaution ne pourra-t-il pas stimuler la gestion des risques causés par ces perturbateurs endocriniens ?

En effet, « *en vertu du principe de précaution, l'incertitude ne doit pas devenir un motif de paralysie de l'action publique. Le principe justifie, au contraire, une action précoce pour parer à la survenance du dommage envisagé (Better safe than sorry)* » (Misonne, 2015).

Il est à souligner que le retard dans la gestion du risque causé par les parabènes peut être dû au côté scientifique (problème de qualité des tests éco-toxicologiques ou complexité des études

par exemple) ou politique (problème de classification des risques par exemple). Toutefois, serait-il possible qu'il soit un problème de conflits d'intérêts et qu'un certain lobbying industriel soit responsable de ce retard ?

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les rejets industriels directs dans les milieux aquatiques ainsi que les effluents issus des traitements en STEP constituent les principales voies de libération des parabènes dans l'environnement. Le MeP et le PrP sont les plus détectés dans les influents et effluents des STEP ainsi que dans les eaux continentales. Cela peut s'expliquer par leur forte utilisation dans la conservation de produits pharmaceutiques, cosmétiques et de soins personnels (Rastogi *et al.*, 1995 ; Soni *et al.*, 2005). Des études ont également montré la présence des parabènes dans les sédiments et les boues de STEP. Celles-ci peuvent servir à l'épandage sur les champs agricoles, ce qui pourrait contaminer non seulement les cultures, mais également les eaux souterraines et les eaux potables par la suite. Il est à noter que plus d'études seraient nécessaires afin d'évaluer les impacts environnementaux et sanitaires des produits de dégradation des parabènes au niveau STEP, tels que les dérivés halogénés. Plus de recherches seraient également nécessaires pour étudier les risques et les effets des parabènes ainsi que leurs dérivés au niveau de l'eau potable.

Même si les parabènes sont détectables à faibles concentrations dans les effluents des STEP et dans le milieu aquatique récepteur par la suite, ces molécules peuvent, à très faibles doses lors des expositions continues et chroniques, avoir un impact sur les écosystèmes aquatiques et sur l'environnement d'une manière générale (Sumpter & Johnson, 2005). De nombreuses études éco-toxicologiques ont rapporté le potentiel des parabènes en tant que perturbateurs endocriniens. En effet, l'activité œstrogénique de ces molécules est souvent associée à des effets carcinogène et reprotoxique non seulement sur l'Homme, mais également sur les organismes aquatiques (Błędzka *et al.*, 2014 ; Soni *et al.*, 2005). Chez les organismes aquatiques, des effets sur les activités enzymatiques et les fonctions biologiques, sur le sex-ratio et le développement embryonnaire ainsi que sur leurs comportements ont été également rapportés. Plusieurs études ont signalé le faible potentiel de bioaccumulation des parabènes dans les liquides et les tissus biologiques (Bazin *et al.*, 2010 ; Darbre *et al.*, 2004 ; Makino, 2003 ; Ye *et al.*, 2006). Toutefois, ces perturbateurs endocriniens sont capables d'agir même à très faibles doses lors des expositions continues (Sumpter & Johnson, 2005). D'une manière générale, les connaissances sur la toxicité chronique des parabènes et les vulnérabilités des différentes espèces exposées sont encore pour l'instant lacunaires et des recherches complémentaires s'avèrent nécessaires pour compléter les connaissances actuelles.

Il est important de noter, qu'en plus des concentrations détectées, les parabènes pourraient interagir avec d'autres micropolluants et xéno-œstrogènes. Ces mélanges de micropolluants même à des doses inférieures à celles qui normalement engendrent un effet quand un micropolluant est seul, peuvent entraîner une amplification de la toxicité globale avec des effets œstrogéniques additifs plus néfastes sur les organismes aquatiques (Van Meeuwen *et al.*, 2008) et sur l'Homme (Charles & Darbre, 2013). Toutefois, les effets synergiques de mélanges de parabènes avec d'autres perturbateurs endocriniens, connus sous le nom d'effet cocktail, sont encore mal connus.

Selon l'approche PBT d'évaluation des risques appliquée dans l'étude de Bazin *et al.* (2010), les parabènes ne sont pas des substances PB mais sont T. En effet, une exposition

continue à très faibles doses de parabènes pourrait manifester le potentiel important de toxicité chronique de ces xéno-œstrogènes, sans oublier l'effet des mélanges avec d'autres perturbateurs endocriniens (Sumpter & Johnson, 2005). Les parabènes sont ainsi classés très préoccupants suivant les critères de toxicité de cette approche. L'évaluation des risques des parabènes montre également que leur potentiel en tant que substances CMR est à confirmer par plus de recherches. De plus, aucun parabène n'est intégré dans la liste de substances candidates du règlement REACH alors que la stratégie communautaire sur les perturbateurs endocriniens les a classés comme perturbateurs endocriniens à un degré moyen de préoccupation. Ainsi, le manque de preuves scientifiques suffisantes ne devrait pas paralyser la gestion des risques de ces perturbateurs endocriniens. Le principe de précaution, justifiant l'action publique précoce pour l'aménagement des risques, devrait être appliqué afin d'éviter les leçons tardives de la problématique des parabènes.

Plusieurs questions peuvent se poser surtout que les parabènes ont été incriminés depuis 2004 avec l'étude de Darbre *et al.* (2004) et que douze années sont passées sans apport de mesures de gestion effectives au dossier des parabènes : le retard dans la gestion du risque émane-t-il du côté scientifique (problème de qualité des tests éco-toxicologiques et de complexité des études d'évaluation des risques) ou politique (problème de classification des risques par exemple) ? Serait-il possible qu'il soit également un problème de conflits d'intérêts et qu'un certain lobbying industriel soit responsable de ce retard ? « *Il s'agit donc, pour les autorités, de se soumettre à l'exercice périlleux de la pesée d'intérêts entre principe de précaution et alarmisme, d'autant plus que des intérêts économiques colossaux sont en jeu* » (Ramseier Gentile *et al.*, 2013).

Plusieurs mesures de gestion possibles peuvent être entreprises au niveau de la législation, des industries, des STEP et des consommateurs afin de lutter contre la pollution des milieux aquatiques continentaux par les parabènes et minimiser leur libération dans l'environnement. Ainsi, il serait nécessaire de se mobiliser, sur tous les niveaux, face à la problématique des parabènes, du fait que le succès de la gestion d'un risque pour l'environnement et pour la santé humaine est le produit d'une gouvernance forte. Il serait ainsi important de miser sur les différents rôles joués par les acteurs de la gouvernance (gouvernements, scientifiques, industriels et organisations non gouvernementales).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Aalto, T.R., Firman, M.C. & Riglar, F.W. (1953). *p*-Hydroxybenzoic acid as a preservative. 1. Utilization, bactericidal and fungicidal investigations, properties and determination. *Journal of Pharmaceutical Association*, 42, 449-457. <http://dx.doi.org/10.1002/jps.3030420802>.
- Albero, B., Pérez, R.A., Sanchez-Brunete, C. & Tadeo, J.L. (2012). Occurrence and analysis of parabens in municipal sewage sludge from wastewater treatment plants in Madrid (Spain). *Journal of Hazardous Materials*, 239-240(0), 48-55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2012.05.017>.
- Ali, Z., Ahmad, V.U., Zahid, M. & Tareen, R.B. (1998). Benzoic acid derivatives from *Strophanthus brahuica*. *Phytochemistry*, 48(7), 1271-1273. [http://dx.doi.org/10.1016/S0031-9422\(98\)00124-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0031-9422(98)00124-1).
- Alslev, B., Korsgaard, B. & Bjerregaard, P. (2005). Estrogenicity of butylparaben in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* exposed via food and water. *Aquatic Toxicology*, 72(4), 295-304. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aquatox.2005.01.005>.
- Amin, A., Chauhan, S., Dare, M. & Bansal, A.K. (2010). Degradation of parabens by *Pseudomonas beteli* and *Burkholderia latens*. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 75(2), 206-212. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2010.03.001>.
- Andersen, F.A. (2008). Final amended report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben, isopropylparaben, butylparaben, isobutylparaben, and benzylparaben as used in cosmetic products. *International Journal of Toxicology*, 27(4), 1-82. <http://dx.doi.org/10.1080/10915810802548359>.
- Andersen, H.R., Lundsbye, M., Wedel, H.V., Eriksson, E. & Ledin, A. (2007). Estrogenic personal care products in a greywater reuse system. *Water Science and Technology*, 56(12), 45-49. <http://dx.doi.org/10.2166/wst.2007.821>.
- Aquatica BioTech. (2010). *Aquatica BioTech*. Récupéré le 1<sup>er</sup> février 2016 de [http://aquaticabiotech.com/medaka\\_Hdr-R.jpg](http://aquaticabiotech.com/medaka_Hdr-R.jpg).
- Aubert, N., Ameller, T. & Legrand, J.J. (2012). Systemic exposure to parabens: pharmacokinetics, tissue distribution, excretion balance and plasma metabolites of [<sup>14</sup>C]-methyl-, propyl- and butylparaben in rats after oral, topical or subcutaneous administration. *Food and Chemical Toxicology*, 50(3-4), 445-454. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2011.12.045>.
- Azul. (2005, 23 mai). *Poisson zebra, Danio rerio*. Récupéré le 3 février 2016 de [https://fr.wikipedia.org/wiki/Poisson\\_z%C3%A8bre](https://fr.wikipedia.org/wiki/Poisson_z%C3%A8bre).
- Baillie-Hamilton, P.F. (2002). Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 8, 185-192. <http://dx.doi.org/10.1089/107555302317371479>.

- Bailly, M. (2015). *Les parabènes*. [Fiche]. Unité Cancer Environnement du Centre Léon Bérard. Récupéré de <http://www.cancer-environnement.fr/420-Parabenes.ce.aspx>.
- Bando, H., Mohri, S., Yamashita, F., Takakura, Y. & Hashida, M. (1997). Effects of skin metabolism on percutaneous penetration of lipophilic drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 86, 759-761. <http://dx.doi.org/10.1021/js960408n>.
- Barr, L., Metaxas, G., Harbach, C.A., Savoy, L.A. & Darbre, P.D. (2012). Measurement of paraben concentrations in human breast tissue at serial locations across the breast from axilla to sternum. *Journal of Applied Toxicology*, 32, 219-232. <http://dx.doi.org/10.1002/jat.1786>.
- Barse, A.V., Chakrabarti, T., Ghosh, T.K., Pal, A.K., Kumar, N., Raman, R.P. & Jadhao, S.B. (2010). Vitellogenin Induction and Histo-metabolic Changes Following Exposure of *Cyprinus carpio* to Methyl Paraben. *Asian-Australasian Association of Animal Production Societies*, 23(12), 1557-1565. <http://dx.doi.org/10.5713/ajas.2010.10118>.
- Bazin, I., Gadai, A., Touraud, E. & Roig, B. (2010). Hydroxy Benzoate Preservatives (Parabens) in the Environment: Data for Environmental Toxicity Assessment. Dans D. Fatta-Kassinos, K. Bester, & K. Kümmerer (dir.), *Xenobiotics in the Urban Water Cycle*, vol. 16 (part II, p. 245-257). Netherlands: Springer. [http://dx.doi.org/10.1007/978-90-481-3509-7\\_14](http://dx.doi.org/10.1007/978-90-481-3509-7_14).
- Beltran-Heredia, J., Torregrosa, J., Dominguez, J.R. & Peres, J.A. (2001). Comparison of the degradation of *p*-hydroxybenzoic acid in aqueous solution by several oxidation processes. *Chemosphere*, 42(4), 351-359. [http://dx.doi.org/10.1016/S0045-6535\(00\)00136-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0045-6535(00)00136-3).
- Benijts, T., Lambert, W. & De Leenheer, A. (2004). Analysis of multiple endocrine disruptors in environmental waters via wide-spectrum solid phase extraction and dual polarity ionization LC-Ion Trap-MS/MS. *Analytical Chemistry*, 76(3), 704-711. <http://dx.doi.org/10.1021/ac035062x>.
- Berke, P.A., Steinberg, D.C. & Rosen, W.E. (1982). Germaben II: a complete preservative system in clear liquid form. *Cosmetics and Toiletries*, 97, 89-93.
- Bjerregaard, P., Andersen, D. N., Pedersen, K. L., Pedersen, S. N. & Korsgaard, B. (2003). Estrogenic effect of propylparaben (propylhydroxybenzoate) in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* after exposure via food and water. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology and Pharmacology*, 136(4), 309-317. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2003.10.004>.
- Blair, R.M., Fang, H., Branham, W.S., Hass, B.S., Dial, S.L., Moland, C.L., Tong, W., Shi, L., Perkins, R. & Sheehan, D.M. (2000). The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. *Toxicological Sciences*, 54, 138-153. <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/54.1.138>.

- Blanco, E., Casais, M.D.C., Mejuto, M.D.C. & Cela, R. (2009). Combination of off-line solid-phase extraction and on-column sample stacking for sensitive determination of parabens and p-hydroxybenzoic acid in waters by non-aqueous capillary electrophoresis. *Analytica Chimica Acta*, 647(1), 104-111. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aca.2009.05.024>.
- Błądzka, D., Gromadzińska, J. & Wąsowicz, W. (2014). Parabens. From environmental studies to human health. *Environment International*, 67, 27-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2014.02.007>.
- Boberg, J., Taxvig, C., Christiansen, S. & Hass, U. (2010). Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites. *Reproductive Toxicology*, 30, 301-312. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.03.011>.
- Bolong, N., Ismail, A.F., Salim, M.R. & Matsuura, T. (2009). A review of the effects of emerging contaminants in wastewater and options for their removal. *Desalination*, 239, 229-246. <http://dx.doi.org/10.1016/j.desal.2008.03.020>.
- Bomar, M. (1962). Estimation of efficiency of fungitoxic compounds according to the inhibition of mycelium growth. *Folia Microbiologica*, 7(3), 185-190. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02928240>.
- Breitholtz, M., Rudén, C., Hansson, S.O. & Bengtsson, B.E. (2006). Ten challenges for improved ecotoxicological testing in environmental risk assessment. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 63, 324-333. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecoenv.2005.12.009>.
- Brian, J.V., Harris, C.A., Scholze, M., Backhaus, T., Booy, P., Lamoree, M., Pojana, G., Jonkers, N., Runnalls, T., Bonfà, A., Marcomini, A. & Sumpter, J.P. (2005). Accurate prediction of the response of freshwater fish to a mixture of estrogenic chemicals. *Environmental Health Perspectives*, 113, 721-728. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.7598>.
- Byford, J.R., Shaw, L.E., Drew, M.G., Pope, G.S., Sauer, M.J. & Darbre, P.D. (2002). Oestrogenic activity of parabens in MCF7 human breast cancer cells. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 80, 49-60. [http://dx.doi.org/10.1016/S0960-0760\(01\)00174-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0960-0760(01)00174-1).
- Cachot J., Winn R., Norris M., Budzinski H., Menach K.L., Law M. & Lacroix S. (2005). *Thème 3 : Evaluation des effets biologiques résultant d'une exposition chronique à des mélanges d'hydrocarbures aromatiques polycycliques sur un poisson modèle, le medaka japonais, Oryzias latipes. Phase I. contamination par voie directe des embryons de medaka. [Rapport scientifique]. Rouen : Seine-Aval. Récupéré de [http://seineaval.crihan.fr/web/attached\\_file/componentId/kmelia63/attachmentId/17020/lang/fr/name/17874188803-2004-07\\_Cachot.pdf](http://seineaval.crihan.fr/web/attached_file/componentId/kmelia63/attachmentId/17020/lang/fr/name/17874188803-2004-07_Cachot.pdf)*.
- Cajaraville, M. P., Bebianno, M. J., Blasco, J., Porte, C., Sarasquete, C. & Viarengo, A. (2000). The use of biomarkers to assess the impact of pollution in coastal

- environments of the Iberian Peninsula: a practical approach. *Science of the Total Environment*, 247(2-3), 295-311. [http://dx.doi.org/10.1016/S0048-9697\(99\)00499-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0048-9697(99)00499-4).
- Canosa, P., Rodríguez, I., Rubí, E., Bollaín, M. H. & Cela, R. (2006). Optimisation of a solid-phase microextraction method for the determination of parabens in water samples at the low ng per litre level. *Journal of Chromatography A*, 1124(1-2), 3-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2006.03.045>.
- Carmona, E., Andreu, V. & Picò, Y. (2014). Occurrence of acidic pharmaceuticals and personal care products in Turia River Basin: from waste to drinking water. *Science of the Total Environment*, 484(1), 53-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.02.085>.
- CAS - A division of the American Chemical Society. [s.d.]. *About CAS*. Récupéré de <http://www.cas.org/about-cas/faqs#whatis>.
- Cashman, L.A. & Warshaw, E.M. (2005). Parabens: a review of epidemiology, structure, allergenicity and hormonal properties. *Dermatitis*, 16(2), 57-66.
- Chalubinski, M. & Kowalski, M.L. (2006). Endocrine disruptors - potential modulators of the immune system and allergic response. *Allergy*, 61, 1326-1335. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01135.x>.
- Charles, A.K. & Darbre, P.D. (2013). Combinations of parabens at concentrations measured in human breast tissue can increase proliferation of MCF-7 human breast cancer cells. *Journal of Applied Toxicology*, 33, 390-398. <http://dx.doi.org/10.1002/jat.2850>.
- Charnock, C. & Finsrud, T. (2007). Combining esters of *para*-hydroxy benzoic acid (parabens) to achieve increased antimicrobial activity. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 32(6), 567-572. <http://dx.doi.org/10.1111/j.13652710.2007.00854.x>.
- Chin, Y.P., Mohamad, S. & Bin Abas, M.R. (2010). Removal of parabens from aqueous solution using les  $\beta$ -Cyclodextrin cross-linked polymer. *International Journal of Molecular Sciences*, 11, 3459-3471. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms11092459>.
- Christensen, L. J., Korsgaard, B. & Bjerregaard, P. (1999). The effect of 4-nonylphenol on the synthesis of vitellogenin in the flounder *Platichthys flesus*. *Aquatic Toxicology*, 46(3-4), 211-219. [http://dx.doi.org/10.1016/S0166-445X\(98\)00129-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0166-445X(98)00129-5).
- Close, J.A. & Nielsen, P.A. (1976). Resistance of a strain of *Pseudomonas cepacia* to esters of *p*-hydroxybenzoic acid. *Applied Environmental Microbiology*, 31(5), 718-722. Récupéré de <http://aem.asm.org/content/31/5/718.long>.
- Colborn, T. (2004). Neurodevelopment and endocrine disruption. *Environmental Health Perspectives*, 112, 944-949. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.6601>.

- Colombe, C. (2011). *Face à la polémique des parabens, la cosmétique bio est-elle la bonne alternative?* (Thèse de doctorat). Faculté de pharmacie de Grenoble, Université Joseph Fourier, France. Récupéré de DUMAS <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00643261>.
- Commission Européenne. (2015, 22 octobre). *Consommateurs : la Commission rend les produits cosmétiques plus sûrs*. Récupéré le 20 avril 2016 de [http://europa.eu/rapid/press-release\\_IP-14-1051\\_fr.htm](http://europa.eu/rapid/press-release_IP-14-1051_fr.htm).
- Commission Européenne. (2015, 22 octobre). *La Commission adopte une stratégie sur les perturbateurs endocriniens, des substances qui altèrent le fonctionnement du système hormonal des hommes et des animaux*. Récupéré le 10 mai 2016 de [http://europa.eu/rapid/press-release\\_IP-99-1007\\_fr.htm](http://europa.eu/rapid/press-release_IP-99-1007_fr.htm).
- Commoner, B. (1972). On « the closing circle » response. *Bulletin of the Atomic Scientists*, 28(5), 17-27. Récupéré de [https://books.google.be/books?id=pwsAAAAMBAJ&pg=PA17&redir\\_esc=y&hl=fr#v=onepage&q&f=false](https://books.google.be/books?id=pwsAAAAMBAJ&pg=PA17&redir_esc=y&hl=fr#v=onepage&q&f=false).
- Dagher, Z., Borgie, M., Magdalou, J., Chahine, R. & Greige-Gerges, H. (2012). *p*-Hydroxybenzoate esters metabolism in MCF7 breast cancer cells. *Food and Chemical Toxicology*, 50(11), 4109-4114. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2012.08.013>.
- Daniel, J.W. (1986). Metabolic aspects of antioxidants and preservatives. *Xenobiotica*, 16, 1073-1078. <http://dx.doi.org/10.3109/00498258609038984>.
- Darbre P.D. & Fernandez, M.F. (2013). Environmental oestrogens and breast cancer: long-term low-dose effects of mixtures of various chemical combinations. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 67, 203-205. <http://dx.doi.org/10.1136/jech-2012-201362>.
- Darbre, P.D. & Charles, A.K. (2010). Environmental oestrogens and breast cancer: evidence for combined involvement of dietary, household and cosmetic xenoestrogens. *Anticancer Research*, 30, 815-828. [http://dx.doi.org/0250-7005/2010\\$2.00+.40](http://dx.doi.org/0250-7005/2010$2.00+.40).
- Darbre, P.D. & Harvey, P.W. (2008). Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks. *Journal of Applied Toxicology*, 28, 561-578. <http://dx.doi.org/10.1002/jat.1358>.
- Darbre, P.D. & Harvey, P.W. (2014). Parabens can enable hallmarks and characteristics of cancer in human breast epithelial cells: a review of the literature with reference to new exposure data and regulatory status. *Journal of Applied Toxicology*, 34, 925-938. <http://dx.doi.org/10.1002/jat.3027>.
- Darbre, P.D. (2009). Underarm antiperspirants/deodorants and breast cancer. *Breast Cancer Research*, 11(3), S5 1-5. <http://dx.doi.org/10.1186/bcr2424>.

- Darbre, P.D., Aljarrah, A., Miller, W.R., Coldham, N.G., Sauer, M.J. & Pope, G.S. (2004). Concentrations of parabens in human breast tumours. *Journal of Applied Toxicology*, 24(5-13). <http://dx.doi.org/10.1002/jat.958>.
- Darbre, P.D., Byford, J.R., Shaw, L.E., Hall, S., Coldham, N.G., Pope, G.S. & Sauer, M.J. (2003). Oestrogenic activity of benzylparaben. *Journal of Applied Toxicology*, 23, 43-51. <http://dx.doi.org/10.1002/jat.886>.
- Darwish, R.M. & Bloomfield, S.F. (1997). Effect of ethanol, propylene glycol and glycerol on the interaction of methyl and propyl *p*-hydroxybenzoate with *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Pharmaceutics*, 147(1), 51-60. [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5173\(97\)87784-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5173(97)87784-8).
- Decroly, J.M. (2014). *Géo-histoire des problèmes de l'environnement, ENVIF-434*. Université Libre de Bruxelles, Institut de Gestion de l'Environnement et d'Aménagement du Territoire.
- Denslow, N.D., Chow, M.C., Kroll, K.J. & Green, L. (1999). Vitellogenin as a biomarker of exposure for estrogen or estrogen mimics. *Ecotoxicology*, 8, 385-398. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1008986522208>.
- Dewalque, L. (2015). *Evaluation de l'exposition de l'Homme à différents perturbateurs endocriniens non persistants*. (Thèse de doctorat). Faculté de médecine. Université de Liège, Belgique. Récupéré de *BICTEL/e-Ulg* <http://bictel.ulg.ac.be/ETD-db/collection/available/ULgetd-09022015-090414/unrestricted/DewalqueLucas-These.pdf>.
- Díaz-Cruz, M.S., Gago-Ferrero, P., Badia-Fabregat, M., Caminal, G., Vicent, T. & Barceló, D. (2014). Fungal-Mediated Biodegradation of Ingredients in Personal Care Products. Dans M.S. Díaz-Cruz et D. Barceló (dir.), *Personal Care Products in the Aquatic Environment*, vol. 36 (p. 295-317). Cham: Springer. [http://dx.doi.org/10.1007/698\\_2014\\_329](http://dx.doi.org/10.1007/698_2014_329).
- Directive 95/2/CE du parlement européen et du conseil concernant les additifs alimentaires autres que les colorants et les édulcorants*. (1995). Récupéré de [http://ec.europa.eu/food/fs/sfp/addit\\_flavor/flav11\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/sfp/addit_flavor/flav11_fr.pdf).
- ECHA. [s.d.]. *Candidate List of substances of very high concern for Authorisation*. Récupéré le 20 avril 2016 de <http://echa.europa.eu/web/guest/candidate-list-table>.
- Ehrlich, P.R. & Holdren, J.P. (1971). Impact of Population Growth. *Science*, 171, 1212-1217. <http://dx.doi.org/10.1126/science.171.3977.1212>.
- Elie, N. & Ripoll, L. (2007). *Les parabens, utilisation et toxicité*. (Rapport de master 1 en chimie fine). Université Le Havre, France. Récupéré de <http://nicolaelie.free.fr/download/projets/parabens>.

- EMA. (2015). *Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use*. (Rapport EMA/CHMP/SWP/272921/2012). Récupéré de [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/11/WC500196733.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/11/WC500196733.pdf).
- EPA. (2012). *Sustainable Futures: Estimating Persistence, Bioaccumulation, and Toxicity Using the PBT Profiler*. (748-B12-001). [P2 Framework Manual]. Récupéré de <http://www.epa.gov/sites/production/files/2015-05/documents/07.pdf>.
- Eriksson, E., Andersen, H.R. & Ledin, A. (2008). Substance flow analysis of parabens in Denmark complemented with a survey of presence and frequency in various commodities. *Journal of Hazardous Materials*, 156 (1-3), 240-259. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2007.12.022>.
- Eriksson, E., Andersen, H.R., Madsen, T.S. & Ledin, A. (2009). Greywater pollution variability and loadings. *Ecological Engineering*, 35(5), 661-669. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecoleng.2008.10.015>.
- Esteban, S., Gorga, M., González-Alonso, S., Petrovic, M., Barceló, D. & Valcárcel, Y. (2014). Monitoring endocrine disrupting compounds and estrogenic activity in tap water from Central Spain. *Environmental Science and Pollution Research*, 21, 9297-9310. <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-014-2847-2>.
- Eur-Lex. (2008, 09 avril). *Additifs autres que les colorants et les édulcorants autorisés*. Récupéré le 20 avril 2016 de <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=uriserv:l21070a>.
- Eur-Lex. [s.d.]. *RÈGLEMENT (UE) N° 1004/2014 DE LA COMMISSION*. Récupéré le 20 avril 2016 de <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32014R1004>.
- European Commission. (2016, 03 février). *Environment-REACH*. Récupéré le 20 avril 2016 de [http://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/reach\\_en.htm](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/reach_en.htm).
- Ferreira, A.M.C., Möder, M. & Fernández Laespada, M.E. (2011). GC–MS determination of parabens, triclosan and methyl triclosan in water by in situ derivatisation and stir-bar sorptive extraction. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 399(2), 945-953. <http://dx.doi.org/10.1007/s00216-010-4339-7>.
- Freese, E., Sheu, C.W. & Galliers, E. (1973). Function of lipophilic acids as antimicrobial food additives. *Nature*, 241, 321-325. <http://dx.doi.org/10.1038/241321a0>.
- Geara-Matta, D. (2013). *Flux et sources des parabènes, du triclosan et du triclocarban en milieux urbains denses : comparaison entre Paris et Beyrouth*. (Thèse de doctorat). Ecole doctorale Sciences, Ingénierie et Environnement. Université Paris-Est. Récupéré

- de *pastel.archives-ouvertes* [https://pastel.archives-ouvertes.fr/pastel-00836830/file/TH2012PEST1129\\_complete.pdf](https://pastel.archives-ouvertes.fr/pastel-00836830/file/TH2012PEST1129_complete.pdf).
- Gilliland, D., Po, A.L.W. & Scott, E. (1992). Kinetic evaluation of claimed synergistic paraben combinations using a factorial design, *Journal of Applied Microbiology*, 72, 258-261. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2672.1992.tb01832.x>.
- Golden, R., Gandy, J. & Vollmer, G. (2005). A review of the endocrine activity of parabens and implications for potential risks to human health. *Critical Reviews in Toxicology*, 35, 435-458. <http://dx.doi.org/10.1080/10408440490920104>.
- González-Mariño, I., Quintana, J. B., Rodríguez, I. & Cela, R. (2009). Simultaneous determination of parabens, triclosan and triclocarban in water by liquid chromatography/electrospray ionisation tandem mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 23(12), 1756-1766. <http://dx.doi.org/10.1002/rcm.4069>.
- González-Mariño, I., Quintana, J.B., Rodríguez, I. & Cela, R. (2011). Evaluation of the occurrence and biodegradation of parabens and halogenated by - products in wastewater by accurate mass liquid chromatography quadrupole time of light mass spectrometry (LC - QTOF - MS). *Water Research*, 45, 6770-6780. <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2011.10.027>.
- Gorga, M., Insa, S., Petrovic, M. & Barceló, D. (2014). Analysis of endocrine disrupters and related compounds in sediments and sewage sludge using on-line turbulent flow chromatography-liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1352, 29-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2014.05.028>.
- Grazia-Lor, E., Martinez, M., Sancho, J.V., Penuela, G. & Hernandez, F. (2012). Multi-class determination of personal care products and pharmaceuticals in environmental and wastewater samples by ultra-high performance liquid-chromatography-tandem mass spectrometry. *Talanta*, 99, 1011-1023. <http://dx.doi.org/10.1016/j.talanta.2012.07.091>.
- Guadarrama, P., Fomine, S., Salcedo, R. & Martínez, A. (2008). Construction of simplified models to simulate estrogenic disruptions by esters of 4-hydroxy benzoic acid (parabens). *Biophysical Chemistry*, 137(1), 1-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpc.2008.06.001>.
- Haman, C. (2014). *Les parabènes dans l'eau : introduction dans l'environnement, occurrence et toxicité*. (Thèse de doctorat). Faculté de pharmacie. Université de Lorraine, France. Récupéré de *PETALE*, Publications Et Travaux Académiques de Lorraine [http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA\\_T\\_2014\\_HAMAN\\_CAMILLE.pdf](http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2014_HAMAN_CAMILLE.pdf).
- Haman, C., Dauchy, X., Rosin, C. & Munoz, J.F. (2015). Occurrence, fate and behavior of parabens in aquatic environments: A review. *Water Research*, 68, 1-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2014.09.030>.

- Harvey, P.H. & Darbre, P. (2004). Endocrine disrupters and human health: Could oestrogenic chemicals in body care cosmetics adversely affect breast cancer incidence in women?. *Journal of Applied Toxicology*, 24, 167-176. <http://dx.doi.org/10.1002/jat.978>.
- Harvey, P.W. & Everett, D.J. (2004). Significance of the detection of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens) in human breast tumours. *Journal of Applied Toxicology*, 24, 1-4. <http://dx.doi.org/10.1002/jat.957>.
- Harvey, P.W. (2003). Parabens, oestrogenicity, underarm cosmetics and breast cancer: a perspective on a hypothesis. *Journal of Applied Toxicology*, 23, 285-288. <http://dx.doi.org/10.1002/jat.946>.
- Hectors, T.L.M., Vanparys, C., van der Ven, K., Martens, G.A., Jorens, P.G., Van Gaal, L.F., Covaci, A., De Coen, W. & Blust, R. (2011). Environmental pollutants and type 2 diabetes: a review of mechanisms that can disrupt beta cell function. *Diabetologia*, 54, 1273-1290. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2109-5>.
- Hernández Leal, L., Vieno, N., Temmink, H., Zeeman, G. & Buisman, C.J.N. (2010). Occurrence of Xenobiotics in Gray water and removal in three biological treatment systems. *Environmental Science and Technology*, 44(17), 6835-6842. <http://dx.doi.org/10.1021/es101509e>.
- Ibn Hadj Hassine, A., Bazin, I., Um, K., Bartegi, A. & Gonzalez, C. (2011). Activité estrogénique et détection des parabènes dans trois stations d'épuration du Sahel tunisien. *European Journal of Water Quality*, 42, 91-103. <http://dx.doi.org/10.1051/wqual/2012002>.
- Jackson, E.M. (1992). Moisturizers of today. *Journal of Toxicology-Cutaneous and Ocular Toxicology*, 11, 173-184. <http://dx.doi.org/10.3109/15569529209042706>.
- Jakimska, A., Huerta, B., Bargańska, Ż., Kot-Wasik, A., Rodríguez-Mozaz, S. & Barceló, D. (2013). Development of a liquid chromatography - tandem mass spectrometry procedure for determination of endocrine disrupting compounds in fish from Mediterranean rivers. *Journal of Chromatography A*, 1306, 44-58. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2013.07.050>.
- Jewell, C., Prusakiewicz, J.J., Ackermann, C., Payne, N.A., Fate, G., Voorman, R. & Williams, F.M. (2007). Hydrolysis of a series of parabens by skin microsomes and cytosol from human and mini pigs and in whole skin in short term culture. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 225(2), 221-228. <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2007.08.002>.
- Jones, P.S., Thigpen, D., Morrison, J.L. & Richardson, A.P. (1956). p-Hydroxybenzoic acid esters as preservatives. III. The physiological disposition of p-hydroxybenzoic acid and its esters. *Journal of American Pharmaceutical Association*, 45, 265-273. <http://dx.doi.org/10.1002/jps.3030450421>.

- Jonkers, N., Kohler, H.P.P., Dammshäuser, A. & Giger, W. (2009a). Mass flows of endocrine disruptors in the Glatt River during varying weather conditions. *Environmental Pollution*, 157, 714-723. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2008.11.029>.
- Jonkers, N., Sousa, A., Galante-Oliveira, S., Barroso, C., Kohler, H.P. & Giger, W. (2009b). Occurrence and sources of selected phenolic endocrine disruptors in Ria de Aveiro, Portugal. *Environmental Science and Pollution Research*, 4, 834-843. <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-009-0275-5>.
- Kang, K.S., Che, J.H., Ryu, D.Y., Kim, T.W., Li, G.X. & Lee, Y.S. (2002). Decreased sperm number and motile activity on the F1 offspring maternally exposed to butyl p-hydroxybenzoic acid (butylparaben). *Journal of Veterinary and Medical Sciences*, 64, 227-235. Récupéré de [https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/64/3/64\\_3\\_227/pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/64/3/64_3_227/pdf).
- Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R. M. & Guwy; A. J. (2008b). The effect of signal suppression and mobile phase composition on the simultaneous analysis of multiple classes of acidic/neutral pharmaceuticals and personal care products in surface water by solid-phase extraction and ultra performance liquid chromatography-negative electrospray tandem mass spectrometry. *Talanta*, 74(5), 1299-1312. <http://dx.doi.org/10.1016/j.talanta.2007.08.037>.
- Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R.M. & Guwy, A.J. (2008c). The occurrence of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs in surface water in South Wales, UK. *Water Research*, 42(13), 3498-3518. <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2008.04.026>.
- Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R.M. & Guwy, A.J. (2009). The removal of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs during wastewater treatment and its impact on the quality of receiving waters. *Water Research*, 43(2), 363-380. <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2008.10.047>.
- Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R.M. & Guwy, A.J. (2008a). Multiresidue methods for the analysis of pharmaceuticals, personal care products and illicit drugs in surface water and wastewater by solid-phase extraction and ultra performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 391(4), 1293-1308. <http://dx.doi.org/10.1007/s00216-008-1854-x>.
- Kavlock, R. J., Daston, G. P., DeRosa, C., Fenner-Crisp, P., Gray, L. E., Kaattari, S., Lucier, G., Luster, M., Mac, M.J., Maczka, C., Miller, R., Moore, J., Rolland, R., Scott, G., Sheehan, D.M., Sinks, T. & Tilson, H.A. (1996). Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the US EPA-sponsored workshop. *Environmental Health Perspectives*, 104(4), 715-740. Récupéré de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1469675/pdf/envhper00347-0026.pdf>.
- Kerdudo, A. (2014). *Optimisation de la conservation des cosmétiques-Impact de la formulation, recherche de nouveaux conservateurs naturels, encapsulation*. (Thèse de

- doctorat). Ecole doctorale Sciences Fondamentales et Appliquées, Université Nice Sophia-Antipolis. Récupéré de HAL <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01126964/document>.
- Khanna, S. & Darbre, P.D. (2013). Parabens enable suspension growth of MCF-10A immortalized, non-transformed human breast epithelial cells. *Journal of Applied Toxicology*, 33(5), 378-382. <http://dx.doi.org/10.1002/jat.2753>.
- Kim, J.W., Ramaswamy, B.R., Chang, K.H., Isobe, T. & Tanabe, S. (2011). Multiresidue analytical method for the determination of antimicrobials, preservatives, benzotriazole UV stabilizers, flame retardants and plasticizers in fish using ultra high performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1218(22), 3511-3520. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2011.04.006>.
- Kim, S., Jung, E.M., An, B.S. & Hwang, I., Vo, T.T., Kim, S.R., Lee, S.M., Choi, K.C. & Jeung, E.B. (2012). Additional effects of bisphenol A and paraben on the induction of calbindin-D (9K) and progesterone receptor via an estrogen receptor pathway in rat pituitary GH3 cells. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 63, 445-455. Récupéré de [http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/10\\_12/pdf/445\\_10\\_12\\_article.pdf](http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/10_12/pdf/445_10_12_article.pdf).
- Kinani, S., Bouchonnet, S., Creusot, N., Bourcier, S., Balaguer, P., Porcher, J.M. & Aït-Aïssa, S. (2010). Bioanalytical characterization of multiple endocrine- and dioxin-like activities in sediments from reference and impacted small rivers. *Environmental Pollution*, 158(1), 74-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2009.07.041>.
- Kirchhof, M.G. & de Gannes, G.C. (2013). The health controversies of parabens. *Skin Therapy Letter*, 18(2), 5-7. Récupéré de <http://www.grimalt.net/wp-content/uploads/2013/04/parabens-2013.pdf>.
- Korsgaard, B. J., Emmersen, J. & Petersen, I. (1983). Estradiol-induced hepatic protein synthesis and transaminase activity in the male flounder *Platichthys flesus* (L.). *General and Comparative Endocrinology*, 50(1), 11-17. [http://dx.doi.org/10.1016/0016-6480\(83\)90237-X](http://dx.doi.org/10.1016/0016-6480(83)90237-X).
- Kortenkamp, A. & Faust, M. (2010). Combined exposures to anti-androgenic chemicals: steps towards cumulative risk assessment. *International Journal of Andrology*, 33, 463-474. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2605.2009.01047.x>.
- Kusk, K.O., Krüger, T., Long, M., Taxvig, C., Lykkesfeldt, A.E., Frederiksen, H., Andersson, A.M., Andersen, H.R., Hansen, K.M., Nellemann, C. & Bonefeld-Jorgensen, E.C. (2011). Endocrine potency of wastewater: Contents of endocrine disrupting chemicals and effects measured by in vivo and in vitro assays. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 30(2), 413-423. <http://dx.doi.org/10.1002/etc.385>.

- Lapworth, D.J., Baran, N., Stuart, M.E. & Ward, R.S. (2012). Emerging organic contaminants in groundwater: A review of sources, fate and occurrence. *Environmental Pollution*, 163, 287-303. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2011.12.034>.
- Lee, H.B., Peart, T.E. & Svoboda, M.L. (2005). Determination of endocrine-disrupting phenols, acidic pharmaceuticals, and personal-care products in sewage by solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1094(1-2), 122-129. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2005.07.070>.
- Li, W., Gao, L., Shi, Y., Wang, Y., Liu, J. & Cai, Y. (2016). Spatial distribution, temporal variation and risks of parabens and their chlorinated derivatives in urban surface water in Beijing, China. *Science of the Total Environment*, 539, 262-270. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.08.150>.
- Li, W., Shi, Y., Gao, L., Liu, J. & Cai, Y. (2015). Occurrence, fate and risk assessment of parabens and their chlorinated derivatives in an advanced wastewater treatment plant. *Journal of Hazardous Materials*, 300, 29-38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2015.06.060>.
- Liao, C., Lee, S., Moon, H.B., Yamashita, N. & Kannan, K. (2013). Parabens in sediment and sewage sludge from the United States, Japan, and Korea: spatial distribution and temporal trends. *Environmental Science & Technology*, 47(19), 10895-10902. <http://dx.doi.org/10.1021/es402574k>.
- Liebert, M.A. (1984). Final report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben, and butylparaben. *Journal of the American College of Toxicology*, 3(5), 147-209. <http://dx.doi.org/10.3109/10915818409021274>.
- Lin, Y., Ferronato, C., Deng, N. & Chovelon, J.M. (2011). Study of benzylparaben photocatalytic degradation by TiO<sub>2</sub>. *Applied Catalysis B: Environmental*, 104(3-4), 353-360. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apcatb.2011.03.006>.
- Lindsey, A. S. & Jeskey, H. (1957). The Kolbe-Schmitt Reaction. *Chemical Reviews*, 57(4), 583-620. <http://dx.doi.org/10.1021/cr50016a001>.
- Loraine, G.A. & Pettigrove, M.E. (2006). Seasonal variations in concentrations of pharmaceuticals and personal care products in drinking water and reclaimed wastewater in southern California. *Environmental Science and Technology*, 40(3), 687-695. <http://dx.doi.org/10.1021/es051380x>.
- Lu, D., Yang, L., Zhou, T. & Lei, Z. (2008). Synthesis, characterization and properties of biodegradable polylactic acid-β-cyclodextrin cross-linked copolymer microgels. *European Polymer Journal*, 44(7), 2140-2145. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2008.04.014>.
- Luo, Y., Guo, W., Ngo, H.H., Nghiem, L.D., Hai, F.I., Zhang, J., Liang, S. & Wang, X.C. (2014). A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and

- their fate and removal during wastewater treatment. *Science of the Total Environment*, 473-474, 619-641. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.12.065>.
- Ma, Y. & Marquis, R.E. (1996). Irreversible paraben inhibition of glycolysis by *Streptococcus mutans* GS-5. *Letters in Applied Microbiology*, 23, 329-333. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1472-765X.1996.tb00201.x>.
- Macellaro, G., Pezzella, C., Cicatiello, P., Sannia, G. & Piscitelli, A. (2014). Fungal laccases degradation of endocrine disrupting compounds. *BioMed Research International*, 1-8. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/614038>.
- Makino, T. (2003). Female reproductive tract and mammary disorders caused by endocrine disruptors. *Japanese Medical Association Journal*, 46(3), 93-96. Récupéré de [http://www.med.or.jp/english/pdf/2003\\_03/093\\_096.pdf](http://www.med.or.jp/english/pdf/2003_03/093_096.pdf).
- Marcović, Z., Marcović, S. & Begović, N. (2006). Influence of alkali metal cations upon the Kolbe-Shmitt reaction mechanism. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 46, 1957-1967. <http://dx.doi.org/10.1021/ci0600556>.
- Marques, A. (2014). *Phtalates et parabènes dans les médicaments : impact pour l'industrie pharmaceutique d'une évolution de la réglementation visant à les interdire*. U.F.R des sciences pharmaceutiques. Université de Bordeaux. Récupéré de *Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance* <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01128686/document>.
- Matthews, C., Davidson, J., Bauer, E., Morrison, J.L. & Richardson, A.P. (1956). *p*-Hydroxybenzoic acid esters as preservatives II : Acute and chronic toxicity in dogs, rats, and mice. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 45(4), 260-267. <http://dx.doi.org/10.1002/jps.3030450420>.
- Meeker, J.D., Yang, T., Ye, X., Calafat, A.M. & Hauser, R. (2011). Urinary concentrations of parabens and serum hormone levels, semen quality parameters, and sperm DNA damage. *Environmental Health Perspectives*, 119, 252-257. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1002238>.
- Mikula, P., Kružiková, K., Dobšíková, R., Haruštiaková, D. & Svobodová, Z. (2009). Influence of propylparaben on vitellogenesis and sex ratio in juvenile Zebrafish (*Danio rerio*). *Acta Veterinaria Brno*, 78, 319-356. <http://dx.doi.org/10.2754/avb200978020319>.
- Milla, S., Depiereux, S. & Kestemont, P. (2011). The effects of estrogenic and androgenic endocrine disruptors on the immune system of fish: a review. *Ecotoxicology*, 20, 305-319. <http://dx.doi.org/10.1007/s10646-010-0588-7>.
- Miller, D., Wheals, B.B., Beresford, N. & Sumpter, J.P. (2001). Estrogenic activity of phenolic additives determined by an in vitro yeast bioassay. *Environmental Health Perspectives*, 109, 133-138. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.01109133>.

- Mincea, M.M., Lupsa, I.R., Cinghita, F.D., Radoran, C.V., Talpos, I. & Ostafe, V. (2009). Determination of methylparaben from cosmetic products by ultra performance liquid chromatography. *Journal of Serbian Chemical Society*, 74(6), 669-676. <http://dx.doi.org/10.2298/JSC0906669M>.
- Miodovnik, A., Engel, S.M., Zhu, C., Ye, X., Soorya, L.V, Silva, M.J., Calafat, A.M. & Wolff, M.S. (2011). Endocrine disruptors and childhood social impairment. *Neurotoxicology*, 32(2), 261-267. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2010.12.009>.
- Misonne, D. (2015). *Droit de l'environnement, ENVIF-510*. Université Libre de Bruxelles, Institut de Gestion de l'Environnement et d'Aménagement du Territoire.
- Mizuno, H., Hirai, H., Kawai, S. & Nishida, T. (2009). Removal of estrogenic activity of iso-butylparaben and n-butylparaben by laccase in the presence of 1-hydroxybenzotriazole. *Biodegradation*, 20(4), 533-539. <http://dx.doi.org/10.1007/s10532-008-9242-y>.
- Moon, J.Y, Jung, H.J., Moon, M.H., Chung, B.C. & Choi, M.H. (2008). Inclusion complex-based solid-phase extraction of steroidal compounds with entrapped  $\beta$ -cyclodextrin polymer. *Steroids*, 73(11), 1090-1097. <http://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2008.04.008>.
- Mussard, J. (2006). *Les parabens, des conservateurs omniprésents : un risque pour la santé ?* (Thèse de doctorat). Faculté de pharmacie, Université de Nantes, France. Récupéré de l'Archive du Service Commun de la Documentation <http://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/show.action?id=c6de8949-443b-4de6-919f-6a7d33b0fb93>.
- Mutiyar, P.K. & Mittal, A.K. (2014). Risk assessment of antibiotic residues in different water matrices in India: key issues and challenges. *Environmental Science and Pollution Research*, 21, 7723-7736. <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-014-2702-5>.
- Nations Unies. (2009). *Document guide sur les dangers pour le milieu aquatique*. [Annexe 9]. Récupéré de [https://www.unece.org/fileadmin/DAM/trans/danger/publi/ghs/ghs\\_rev03/French/13f\\_annexe9.pdf](https://www.unece.org/fileadmin/DAM/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev03/French/13f_annexe9.pdf).
- Nations Unies. (2011). *Globally harmonized system of classification and labeling of chemicals (GHS)*. (4<sup>ème</sup> édition). New York. Récupéré de [https://www.unece.org/fileadmin/DAM/trans/danger/publi/ghs/ghs\\_rev04/English/ST-SG-AC10-30-Rev4e.pdf](https://www.unece.org/fileadmin/DAM/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev04/English/ST-SG-AC10-30-Rev4e.pdf).
- Nes, I.F. & Eklund, T. (1983). The effect of parabens on DNA, RNA and protein synthesis in *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis*. *Journal of Applied Bacteriology*, 54, 237-242. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2672.1983.tb02612.x>.

- Newbold, R.R., Padilla-Banks, E. & Jefferson, W.N. (2009). Environmental estrogens and obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 304, 84-89. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2009.02.024>.
- Nguyen, T., Clare, B., Guo, W. & Martinac, B. (2005). The effects of parabens on the mechanosensitive channels of *E. coli*. *European Biophysics Journal*, 34, 389-359. <http://dx.doi.org/10.1007/s00249-005-0468-x>.
- Nieto, A., Borrull, F., Marcé, R.M. & Pocurull, E. (2009). Determination of personal care products in sewage sludge by pressurized liquid extraction and ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1216(30), 5619-5625. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2009.05.061>.
- Núñez, L., Tadeo, J.L., García-Valcárcel, A.I. & Turiel, E. (2008). Determination of parabens in environmental solid samples by ultrasonic-assisted extraction and liquid chromatography with triple quadrupole mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1214(1-2), 178-182. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2008.10.105>.
- Oishi, S. (2001). Effects of butylparaben on the male reproductive system in rats. *Toxicology and Industrial Health*, 17, 31-391. <http://dx.doi.org/10.1191/0748233701th093oa>.
- Oishi, S. (2002). Effects of propyl paraben on the male reproductive system. *Food and Chemical Toxicology*, 40, 1807-1813. [http://dx.doi.org/10.1016/S0278-6915\(02\)00204-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0278-6915(02)00204-1).
- Oishi, S. (2004). Lack of spermatotoxic effects of methyl and ethyl esters of p-hydroxybenzoic acid in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 42(11), 1845-1849. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2004.06.015>.
- Okubo, T., Yokoyama, Y., Kano, K. & Kano, I. (2001). ER-dependent estrogenic activity of parabens assessed by proliferation of human breast cancer MCF-7 cells and expression of ER alpha and PR. *Food and Chemical Toxicology*, 39(12), 1225-1232. [http://dx.doi.org/10.1016/S0278-6915\(01\)00073-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0278-6915(01)00073-4).
- Oppenheimer, J., Stephenson, R., Burbano, A. & Liu, L. (2007). Characterizing the passage of personal care products through wastewater treatment processes. *Water Environment Research*, 79(13), 2564-2577. <http://dx.doi.org/10.2175/106143007X184573>.
- Örn, S., Holbech, H., Madsen, T.H., Norrgren, L. & Petersen, G.I. (2003). Gonad development and vitellogenin production in zebrafish (*Danio rerio*) exposed to ethinylestradiol and methyltestosterone. *Aquatic Toxicology*, 65, 397-411. [http://dx.doi.org/10.1016/S0166-445X\(03\)00177-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0166-445X(03)00177-2).
- Örn, S., Yamani, S. & Norrgren, L. (2006). Comparison of vitellogenin induction, sex ratio, and gonad morphology between zebrafish and Japanese medaka after exposure to 17 $\alpha$ -

- ethinylestradiol and 17 $\beta$ -trenbolone. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 51(2), 237-243. <http://dx.doi.org/10.1007/s00244-005-0103-y>.
- Orth, D.S. (1980). Use of parabens as cosmetic preservatives. *International Journal of Dermatology*, 19, 504-505. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4362.1980.tb00369.x>.
- Ortiz de García, S., Pinto, G.P., García-Encina, P.A. & Irusta-Mata, R. (2013). Ranking of concern, based on environmental indexes, for pharmaceutical and personal care products: an application to the Spanish case. *Journal of Environmental Management*, 129, 384-397. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jenvman.2013.06.035>.
- Ortiz de García, S.A., Pinto, G.P., García-Encina, P.A. & Irusta-Mata, R. (2014). Ecotoxicity and environmental risk assessment of pharmaceuticals and personal care products in aquatic environments and wastewater treatment plants. *Ecotoxicology*, 23, 1517-1533. <http://dx.doi.org/10.1007/s10646-014-1293-8>.
- Palmer, B. D., Huth, L.K., Pioto, D.L. & Selcer, K.W. (1998). Vitellogenin as a biomarker for xenobiotic estrogens in an amphibian model system. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 17, 30-36. <http://dx.doi.org/10.1002/etc.5620170105>.
- Pedrouzo, M., Borrull, F., Marcé, R.M. & Pocurull, E. (2009). Ultrahigh- performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for determining the presence of eleven personal care products in surface and wastewaters. *Journal of Chromatography A*, 1216(42), 6994-7000. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2009.08.039>.
- Pedrouzo, M., Borrull, F., Marcé, R.M. & Pocurull, E. (2011). Analytical methods for personal-care products in environmental waters. *Trends in Analytical Chemistry*, 30 (5), 749-760. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trac.2011.01.009>.
- Peng, X., Adachi, K., Chen, C., Kasai, H., Kanoh, K., Shizuri, Y. & Misawa, N. (2006). Discovery of a marine bacterium producing 4-hydroxybenzoate and its alkyl esters, parabens. *Applied and Environmental Microbiology*, 72(8), 5556-5561. <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.00494-06>.
- Peng, X., Yu, Y., Tang, C., Tan, J., Huang, Q. & Wang, Z. (2008). Occurrence of steroid estrogens, endocrine-disrupting phenols and acid pharmaceutical residues in urban riverine water of the Pearl River Delta, South China. *The Science of the Total Environment*, 397(1-3), 158-166. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.02.059>.
- Pérez, R.A., Albero, B., Miguel, E. & Sánchez-Brunete, C. (2012). Determination of parabens and endocrine-disrupting alkylphenols in soil by gas chromatography-mass spectrometry following matrix solid-phase dispersion or in-column microwave-assisted extraction: a comparative study. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 402, 2347-2357. <http://dx.doi.org/10.1007/s00216-011-5248-0>.
- Petersen, G., Rasmussen, D. & Gustavson, K. (2007). *Study on enhancing the endocrine disrupter priority list with a focus on low production volume chemicals*. (Rapport

- ENV.D.4/ETU/2005/0028r). Récupéré de [http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/final\\_report\\_2007.pdf](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/final_report_2007.pdf).
- Pouillot, A., Polla, B.S. & Polla, A.S. (2006). Conservateurs en cosmetology mise au point sur les parabens. *J. Méd. Esthét. Chir. Dermatol.*, 33, 187-190.
- Prabaharan, M. & Mano, J.F. (2006). Chitosan derivatives bearing cyclodextrin cavities as novel adsorbent matrices. *Carbohydrate Polymers*, 63(2), 153-166. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2005.08.051>.
- Pugazhendhi, D., Pope, G.S. & Darbre, P.D. (2005). Oestrogenic activity of p-hydroxybenzoic acid (common metabolite of paraben esters) and methylparaben in human breast cancer cell lines. *Journal of Applied Toxicology*, 25(4), 301-309. <http://dx.doi.org/10.1002/jat.1066>.
- Radovan, C., CinghiŃă, D., Manea, F., Mincea, M., Cofan, C. & Ostafe, V. (2008). Electrochemical sensing and assessment of parabens in hydro-alcoholic solutions and water using a boron-doped diamond electrode. *Sensors*, 8, 4330-4349. <http://dx.doi.org/10.3390/s8074330>.
- Rajakpaxse, N., Silva, E. & Kortenkamp, A. (2002). Combining xenoestrogens at levels below individual no-observed-effect concentrations dramatically enhances steroid hormone action. *Environmental Health Perspectives*, 110, 917-921. Récupéré de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1240992/pdf/ehp0110-000917.pdf>.
- Ramaswamy, B.R., Kim, J.W., Isobe, T., Chang, K.H., Amano, A., Miller, T.W., Siringan, F.P. & Tanabe, S. (2011a). Determination of preservative and antimicrobial compounds in fish from Manila Bay, Philippines using ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry, and assessment of human dietary exposure. *Journal of Hazardous Materials*, 192(3), 1739-1745. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2011.07.006>.
- Ramaswamy, B.R., Shanmugam, G., Velu, G., Rengarajan, B. & Larsson, D.G.J. (2011b). GC-MS analysis and ecotoxicological risk assessment of triclosan, carbamazepine and parabens in Indian rivers. *Journal of Hazardous Materials*, 186, 1586-1593. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2010.12.037>.
- Ramírez, N., Borrull, F. & Marcé, R.M. (2012). Simultaneous determination of parabens and synthetic musks in water by stir-bar sorptive extraction and thermal desorption-gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Separation Science*, 35(4), 580-588. <http://dx.doi.org/10.1002/jssc.201100887>.
- Ramseier Gentile, S., Edder, P. & Loizeau, J.L. (2013). Polluants émergents; stratégie de surveillance de la contamination des eaux de surface et implications pour le traitement des eaux potables-Cas du Léman. *Archives des Sciences*, 66, 173-188. Récupéré de <http://archive-ouverte.unige.ch/unige:35819>.

- Rastogi, S.C., Schouten, A., de Kruijf, N. & Weijland, J.W. (1995). Contents of methyl-, ethyl-, propyl-, butyl- and benzylparaben in cosmetic products. *Contact Dermatitis*, 32, 28-30. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.1995.tb00836.x>.
- Regueiro, J., Becerril, E., Garcia-Jares, C. & Liompart, M. (2009). Trace analysis of parabens, triclosan and related chlorophenols in water by headspace solid-phase microextraction with in situ derivatization and gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1216(23), 4693-4702. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2009.04.025>.
- Reungoat, J., Macova, M., Escher, B.I., Carswell, S., Mueller, J.F. & Keller, J. (2010). Removal of micropollutants and reduction of biological activity in a full scale reclamation plant using ozonation and activated carbon filtration. *Water Research*, 44(2), 625-637. <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2009.09.048>.
- Richardson, S.D. & Postigo, C. (2015). Safe drinking water? Effect of wastewater inputs and source water impairment and implications for water reuse. *The handbook of Environmental Chemistry* (p. 1-28). Berlin Heidelberg: Springer. [http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-31371-1\\_371](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-31371-1_371).
- Rosen, W.E. & Berke, P.A. (1973). Modern concepts of cosmetic preservation. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists*, 24, 663-675. Récupéré de <http://journal.sconline.org/abstracts/cc1973/cc024n10/p00663-p00675.html>.
- Routledge, E.J., Parker, J., Odum, J., Ashby, J. & Sumpter, J.P. (1998). Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 153(1), 12-19. <http://dx.doi.org/10.1006/taap.1998.8544>.
- Sabourin, L., Duenk, P., Bonte-Gelok, S., Payne, M., Lapen, D.R. & Topp, E. (2012). Uptake of pharmaceuticals, hormones and parabens into vegetables grown in soil fertilized with municipal biosolids. *Science of the Total Environment*, 431, 233-236. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.05.017>.
- Sakamoto, T., Yanagi, M., Fukushima, S. & Mitsui, T. (1987). Effects of some cosmetic pigments on the bactericidal activities of preservatives. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists*, 38, 83-98. Récupéré de <http://journal.sconline.org/abstracts/cc1987/cc038n02/p00083-p00098.html>.
- Sanderson, H., Johnson, D.J., Reitsma, T., Brain, R.A., Wilson, C.J. & Solomon, K.R. (2004). Ranking and prioritization of environmental risks of pharmaceuticals in surface waters. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 39, 158-183. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2003.12.006>.
- Schäfer, A.I., Akanyeti, I. & Semião, A.J.C. (2011). Micropollutant sorption to membrane polymers: a review of mechanisms for estrogens. *Advances in Colloid Interface Science*, 164 (1-2), 100-117. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cis.2010.09.006>.

- Schäfer, A.I., Nghiem, L.D. & Waite, T.D. (2003). Removal of the natural hormone estrone from solution using nanofiltration and reverse osmosis. *Environmental Science and Technology*, 37, 182-188. <http://dx.doi.org/10.1021/es0102336>.
- Schlumpf, M., Kypke, K., Wittassek, M., Angerer, J., Mascher, H., Mascher, D., Vokt, C., Birchler, M. & Lichtensteiger, W. (2010). Exposure patterns of UV filters, fragrances, parabens, phthalates, organochlor pesticides, PBDEs, and PCBs in human milk: correlation of UV filters with use of cosmetics. *Chemosphere*, 81, 1171-1183. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.09.079>.
- SCOGS. (1972). *Select Committee on GRAS Substances. GRAS (Generally Recognized As Safe) Food ingredients-methyl and propyl paraben*. (NTIS PB221 209).
- Sénat français. (2011, 12 juillet). *Perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution*. [Rapport]. France : OPECST. Récupéré de <http://www.senat.fr/rap/r10-765/r10-7651.pdf>.
- Shiralkar, N.D., Rege, D.V. & Manjrekar, S.P. (1978). Mechanism of action of *p* hydroxybenzoates. *Indian Food Packer*, 32, 34-41.
- Silva, E., Rajapakse, N. & Kortenkamp, A. (2002). Something from "nothing"- Eight weak estrogenic chemicals combined at concentrations below NOECs produce significant mixture effects. *Environmental Science and Technology*, 36, 1751-1756. <http://dx.doi.org/10.1021/es0101227>.
- Snyder, S.A., Adham, S., Redding, A.M., Cannon, F.S., DeCarolis, J., Oppenheimer, J., Wert, E.C. & Yoon, Y. (2006). Role of membranes and activated carbon in the removal of endocrine disruptors and pharmaceuticals. *Desalination*, 202, 156-181. <http://dx.doi.org/10.1016/j.desal.2005.12.052>.
- Soni, M.G., Carabin, I.G. & Burdock, G.A. (2005). Safety assessment of esters of *p*-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food and Chemical Toxicology*, 43(7), 985-1015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2005.01.020>.
- Steenhout, A. (2015). *Analyse systémique des risques chimiques, ENVIF-517*. Université Libre de Bruxelles, Institut de Gestion de l'Environnement et d'Aménagement du Territoire.
- Stuart, M., Lapworth, D., Crane, E. & Hart, A. (2012). Review of risk from potential emerging contaminants in UK groundwater. *Science of the Total Environment*, 416, 1-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.11.072>.
- Sumpter, J.P. & Johnson, A.C. (2005). Critical review. Lessons from endocrine disruption and their application to other issues concerning trace organics in the aquatic environment. *Environmental Science and Technology*, 39, 4321-4332. <http://dx.doi.org/10.1021/es048504a>.

- Tatarazako, N., Ishibashi, H., Teshima, K., Kishi, K. & Arizono, K. (2003). Effects of triclosan on various aquatic organisms. *Environ Sci*, 11(2), 133-140.
- Tavares, R.S., Martins, F.C., Oliveira, P.J., Ramalho-Santos, J. & Peixoto, F.P. (2009). Parabens in male infertility- Is there a mitochondrial connection?. *Reproductive Toxicology*, 27(1), 1-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2008.10.002>.
- Tay, K.S., Rahman, N.A. & Bin Abas, M.R. (2010). Ozonation of parabens in aqueous solution: kinetics and mechanism of degradation. *Chemosphere*, 81, 1446-1453. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.09.004>.
- Teerlink, J., Hering, A.S., Higgins, C.P. & Drewes, J.E. (2012). Variability of trace organic chemical concentrations in raw wastewater at three distinct sewershed scales. *Water Research*, 46(10), 3261-3271. <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2012.03.018>.
- Terasaki, M., Makino, M. & Tatarazako, N. (2009). Acute toxicity of parabens and their chlorinated by-products with *Daphnia magna* and *Vibrio fischeri* bioassays. *Journal of Applied Toxicology*, 29, 242-247. <http://dx.doi.org/10.1002/jat.142>.
- Terasaki, M., Takemura, Y. & Makino, M. (2012). Paraben-chlorinated derivatives in river waters. *Environmental Chemistry Letters*, 10, 401-406. <http://dx.doi.org/10.1007/s10311-012-0367-1>.
- THÉA. [s.d.]. *ABAK, un concentré de technologie dans un flacon*. [Brochure]. France : Chibret, H. Récupéré de [http://www.laboratoires-thea.com/medias/abak\\_brochure\\_fr.pdf](http://www.laboratoires-thea.com/medias/abak_brochure_fr.pdf).
- Thompson, D.P. (1994). Minimum inhibitory concentration of esters of *p*-hydroxybenzoic acid (paraben) combination against toxigenic fungi. *Journal of Food Protection*, 57, 133-135.
- Trapido, M., Epold, I., Bolobajev, J. & Dulova, N. (2014). Emerging micropolluants in water/wastewater: growing demand on removal technologies. *Environmental Science and Pollution Research*, 21 (21), 12217-12222. <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-014-3020-7>.
- Trenholm, R.A., Vanderford, B.J., Drewes, J.E. & Snyder, S.A. (2008). Determination of household chemicals using gas chromatography and liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1190(1-2), 253-262. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2008.02.032>.
- United States. Environmental Protection Agency. (2015, 09 septembre). *Ecological Risk Assessment - Glossary of Terms*. Récupéré de <http://archive.epa.gov/reg5sfun/ecology/web/html/glossary.html>.
- Valkova, N., Lépine, F., Valeanu, L., Dupont, M., Labrie, L., Bisailon, J.G., Beaudet, R., Shareck, F. & Villemur, R. (2001). Hydrolysis of 4-hydroxybenzoic acid esters

- (parabens) and their aerobic transformation into phenol by the resistant *Enterobacter cloacae* strain EM. *Applied and Environmental Microbiology*, 67(6), 2404-2409. <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.67.6.2404-2409.2001>.
- Van Meeuwen, J.A., van Son, O., Piersma, A.H., de Jong, P.C. & van den Berg, M. (2008). Aromatase inhibiting and combined estrogenic effects of parabens and estrogenic effects of other additives in cosmetics. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 230(3), 372-382. <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2008.03.002>.
- Vandenberg, L. N., Colborn, T., Hayes, T. B., Heindel, J. J., Jacobs, D. R. Jr., Lee, D. H., Shioda, T., Soto, A.M., vom Saal, F.S., Welshons, W.V., Zoeller, R.T. & Myers, J. P. (2012). Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocrine Reviews*, 33(3), 378-455. <http://dx.doi.org/10.1210/er.2011-1050>.
- Vargas, M. (2013). *Elimination des micropolluants dans les eaux usées : étude d'un biofiltre fongique : fungal trickling filter*. (Mémoire de master). Spécialité Qualité des eaux, des sols et traitements, Option Procédés de traitements et dépollution, Université de Franche-Comté, Lausanne, France. Récupéré de *INFOSCIENCE* <http://infoscience.epfl.ch/record/190300>.
- Verlicchi, P., Galletti, A., Petrovic, M. & Barceló, D. (2010). Hospital effluents as a source of emerging pollutants : An overview of micropolluants and sustainable treatment options. *Journal of Hydrology*, 389, 416-428. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhydrol.2010.06.005>.
- Viglino, L., Prévost, M. & Sauvé, S. (2011). High throughput analysis of solid-bound endocrine disruptors by LDTD-APCI-MS/MS. *Journal of Environmental Monitoring*, 13(3), 583-590. <http://dx.doi.org/10.1039/c0em00550a>.
- Vinggaard, A.M., Korner, W., Lund, K.H., Bolz, U. & Petersen, J.H. (2000). Identification and quantification of estrogenic compounds in recycled and virgin paper for household use as determined by an in vitro yeast estrogen screen and chemical analysis. *Chemical Research in Toxicology*, 13, 1214-1222. <http://dx.doi.org/10.1021/tx000146b>.
- Vlasenko, A.S., Loginova, L.P. & Iwashchenko, E.L. (2009). Dissociation constants and micelle-water partition coefficients of hydroxybenzoic acids and parabens in surfactant micellar solutions. *Journal of Molecular Liquids*, 145(3), 182-187. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molliq.2008.04.009>.
- Waring, R.H. & Harris, R.M. (2011). Endocrine disrupters - a threat to women's health? *Maturitas*, 68, 111-115. <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.10.008>.
- Watanabe, H. (2011). *Female adult of the water flea Daphnia magna*. Récupéré le 1<sup>er</sup> février 2016 de [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Daphnia magna-female\\_adult.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Daphnia_magna-female_adult.jpg).

- Watanabe, K. & Takesue, S. (1976). Selective inhibition of germination of *Bacillus megaterium* spores by alkyl *p*-hydroxybenzoates. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 24, 224-229. <http://dx.doi.org/10.1248/cpb.24.224>.
- Watanabe, Y., Kojima, H., Takeuchi, S., Uramaru, N., Ohta, S. & Kitamura, S. (2013). Comparative study on transcriptional activity of 17 parabens mediated by estrogen receptor  $\alpha$  and  $\beta$  and androgen receptor. *Food and Chemical Toxicology*, 57, 227-234. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2013.03.036>.
- WebAdditifs. [s.d.]. *Guide des additifs*. Récupéré de <http://www.les-additifs-alimentaires.com>.
- Weber, R.W. (1993). Food additives and allergy. *Annals of Allergy*, 70, 183-192.
- Whitworth, C.W. & Jun, H.W. (1973). Influence of polysorbate 20 and sodium cholate on uptake of *p*-hydroxybenzoates by the frog, *Rana pipiens*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 62(11), 1890-1891. <http://dx.doi.org/10.1002/jps.2600621139>.
- Witorsch, R.J. & Thomas, J.A. (2010). Personal care products and endocrine disruption: a critical review of the literature. *Critical Reviews in Toxicology*, 40(3), 1-30. <http://dx.doi.org/10.3109/10408444.2010.515563>.
- Yamamoto, H., Tamura, I., Hirata, Y., Kato, J., Kagota, K., Katsuki, S., Yamamoto, A., Kagami, Y. & Tatarazako, N. (2011). Aquatic toxicity and ecological risk assessment of seven parabens: Individual and additive approach. *Science of the Total Environment*, 410-411, 102-111. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.09.040>.
- Yamamoto, H., Watanabe, M., Katsuki, S., Nakamura, Y., Moriguchi, S. & Sekizawa, J. (2007a). Preliminary ecological risk assessment of butylparaben and benzylparaben-2. Fate and partitioning in aquatic environments. *Environmental Sciences*, 14, 97-105. Récupéré de [http://myukk.xsrv.jp/free\\_journal/download.php?fn=ESS31\\_full.pdf](http://myukk.xsrv.jp/free_journal/download.php?fn=ESS31_full.pdf).
- Yamamoto, H., Watanabe, M., Hirata, Y., Nakamura, Y., Kitani, C., Sekizawa, J., Uchida, M., Nakamura, H., Kagami, Y., Koshio, M., Hirai, N. & Tatarazako, N. (2007b). Preliminary ecological risk assessment of butylparaben and benzylparaben-1. Removal efficiency in wastewater treatment, acute/chronic toxicity for aquatic organisms, and effects on *medaka* gene expression. *Environmental Sciences*, 14, 73-87. Récupéré de [http://myukk.xsrv.jp/free\\_journal/download.php?fn=ESS29\\_full.pdf](http://myukk.xsrv.jp/free_journal/download.php?fn=ESS29_full.pdf).
- Yamasaki, H., Makihata, Y. & Fukunaga, K. (2006). Efficient removal of wastewater from phenolic resin plants using crosslinked particles. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, 81, 1271-1276. <http://dx.doi.org/10.1002/jctb.1545>.
- Ye, X., Bishop, A. M., Reidy, J. A., Needham, L. L. & Calataf, A. M. (2006). Parabens as urinary biomarkers of exposure in humans. *Environmental Health Perspectives*, 114(12), 1843-1846. Récupéré de

- <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.280.18&rep=rep1&type=pdf>.
- Ye, X., Bishop, A.M., Needham, L.L. & Calafat, A.M. (2008). Automated on-line column-switching HPLC-MS/MS method with peak focusing for measuring parabens, triclosan, and other environmental phenols in human milk. *Analytica Chimica Acta*, 622, 150-156. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aca.2008.05.068>.
- Yu, Y., Huang, Q., Cui, J., Zhang, K., Tang, C. & Peng, X. (2011). Determination of pharmaceuticals, steroid hormones, and endocrine-disrupting personal care products in sewage sludge by ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 399(2), 891-902. <http://dx.doi.org/10.1007/s00216-010-4295-2>.
- Zaccai, E. (2014). *Politiques de l'environnement, ENVIF-403*. Université Libre de Bruxelles, Institut de Gestion de l'Environnement et d'Aménagement du Territoire.
- Zhang, Z., Sun, L., Hu, Y., Jiao, J. & Hu, J. (2013). Inverse antagonist activities of parabens on human oestrogen-related receptor  $\gamma$  (ERR $\gamma$ ): in vitro and in silico studies. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 270, 16-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2013.03.030>.
- Zhu, X., Wu, M. & Gu, Y. (2009).  $\beta$ -cyclodextrin-cross-linked polymer as solid-phase extraction material coupled with inductively coupled plasma mass spectrometry for the analysis of trace Co(II). *Talanta*, 78(2), 565-569. <http://dx.doi.org/10.1016/j.talanta.2008.12.008>.

## ANNEXES

**Annexe 1 : Concentrations en ng/L des parabènes détectées au niveau des eaux continentales (Haman, 2014)**

| Parabène                           | Site                               | n                               | Moyenne | % > LOQ | Etendue                        | Référence                                |
|------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|---------|---------|--------------------------------|------------------------------------------|
| MeP                                | Rivière en zone urbaine (Japon)    | 19                              | -       | 100     | 25 – 676                       | (Yamamoto <i>et al.</i> , 2011)          |
|                                    | Rivière (Japon)                    | 4                               | -       | 75      | 2,1 - 5,4                      | (Terasaki <i>et al.</i> , 2012)          |
|                                    | Rivière en zone urbaine (Portugal) | 14                              | 13      | -       | 5,9 – 28                       | (Jonkers <i>et al.</i> , 2009b)          |
|                                    | Rivière (Portugal)                 | 12                              | 10      | -       | < 1,6 – 45                     | (Jonkers <i>et al.</i> , 2009b)          |
|                                    | Rivière (Portugal)                 | 5                               | 8,8     | -       | 3,3 – 16                       | (Jonkers <i>et al.</i> , 2009b)          |
|                                    | Rivière (Angleterre)               | 120                             | 16,16   | 73      | < 0,3 -150                     | (Kasprzyk-Hordern <i>et al.</i> , 2008c) |
|                                    | Rivière (Angleterre)               | 80                              | 34,25   | 70      | < 0,3 – 400                    | (Kasprzyk-Hordern <i>et al.</i> , 2008c) |
|                                    | Rivière (Angleterre)               | 40                              | 26,5    | 62      | < 0,3 – 150                    | (Kasprzyk-Hordern <i>et al.</i> , 2009)  |
|                                    | Rivière (Angleterre)               | 40                              | 31,5    | 70      | < 0,3 – 305                    | (Kasprzyk-Hordern <i>et al.</i> , 2009)  |
|                                    | Eaux de surface (Inde)             | 56                              | 13,68   | -       | -                              | (Ramaswamy <i>et al.</i> , 2011b)        |
|                                    | Eaux de surface (Chine)            | 26                              | 9,7     | -       | 0,9 - 66,1                     | (Yu <i>et al.</i> , 2011)                |
|                                    | Eaux souterraines (Angleterre)     | 44                              | 5000    | 100     | -                              | (Kinani <i>et al.</i> , 2010)            |
|                                    | Rivière (Espagne)                  | 3                               | < 16,4  | 0       | < 16,4                         | (Regueiro <i>et al.</i> , 2009)          |
|                                    | Rivière (Espagne)                  | 9                               | -       | -       | < 0,3 – 3                      | (Ramírez <i>et al.</i> , 2012)           |
|                                    | Rivière (Espagne)                  | 8                               | 22,25   | -       | -                              | (Blanco <i>et al.</i> , 2009)            |
|                                    | Rivière (Belgique)                 | 4                               | 85,1    | 100     | -                              | (Benijts <i>et al.</i> , 2004)           |
| EtP                                | Rivière en zone urbaine (Japon)    | 19                              | -       | 63      | < 1,3 – 64                     | (Yamamoto <i>et al.</i> , 2011)          |
|                                    | Rivière en zone urbaine (Portugal) | 14                              | 0,8     | -       | <0,3 - 3,2                     | (Jonkers <i>et al.</i> , 2009b)          |
|                                    | Rivière (Portugal)                 | 12                              | 0,4     | -       | < 0,3 - 2,2                    | (Jonkers <i>et al.</i> , 2009b)          |
|                                    | Rivière (Portugal)                 | 5                               | 2,9     | -       | < 0,3 - 6,4                    | (Jonkers <i>et al.</i> , 2009b)          |
|                                    | Rivière (Angleterre)               | 120                             | 2,83    | 51      | < 0,5 – 12                     | (Kasprzyk-Hordern <i>et al.</i> , 2008c) |
|                                    | Rivière (Angleterre)               | 80                              | 2,75    | 32      | < 0,5 – 15                     | (Kasprzyk-Hordern <i>et al.</i> , 2008c) |
|                                    | Rivière (Angleterre)               | 40                              | 4,5     | 62      | < 0,5 – 12                     | (Kasprzyk-Hordern <i>et al.</i> , 2009)  |
|                                    | Rivière (Angleterre)               | 40                              | 3,5     | 30      | < 0,5 – 15                     | (Kasprzyk-Hordern <i>et al.</i> , 2009)  |
|                                    | Eaux de surface (Inde)             | 58                              | 84,59   | 100     | -                              | (Ramaswamy <i>et al.</i> , 2011b)        |
|                                    | Eaux de surface (Chine)            | 26                              | 2,4     | -       | < 0,2 - 23,1                   | (Yu <i>et al.</i> , 2011)                |
|                                    | Eaux souterraines (Angleterre)     | 7                               | 830     | 100     | -                              | (Lapworth <i>et al.</i> , 2012)          |
|                                    | Rivière (Espagne)                  | 3                               | < 12,5  | 0       | < 12,5                         | (Regueiro <i>et al.</i> , 2009)          |
|                                    | Rivière (Espagne)                  | 9                               | -       | -       | < 0,17 - 42                    | (Ramírez <i>et al.</i> , 2012)           |
|                                    | Rivière (Espagne)                  | 8                               | < 7,5   | 0       | < 7,5                          | (Blanco <i>et al.</i> , 2009)            |
|                                    | Rivière (Belgique)                 | 4                               | 53,8    | 100     | -                              | (Benijts <i>et al.</i> , 2004)           |
|                                    | PrP                                | Rivière en zone urbaine (Japon) | 19      | -       | 89                             | < 0,8 - 207                              |
| Rivière (Espagne)                  |                                    | 3                               | 23,8    | -       | -                              | (Regueiro <i>et al.</i> , 2009)          |
| Rivière (Japon)                    |                                    | 4                               | -       | -       | 4,9 – 25                       | (Terasaki <i>et al.</i> , 2012)          |
| Rivière en zone urbaine (Portugal) |                                    | 14                              | 2,9     | -       | < 0,5 - 11                     | (Jonkers <i>et al.</i> , 2009b)          |
| Rivière (Portugal)                 |                                    | 12                              | 1,5     | -       | < 0,5 - 6,2                    | (Jonkers <i>et al.</i> , 2009b)          |
| Rivière (Portugal)                 |                                    | 5                               | 15,6    | -       | < 0,5 - 64                     | (Jonkers <i>et al.</i> , 2009b)          |
| Rivière (Angleterre)               |                                    | 120                             | 2       | 36      | < 0,2 - 11                     | (Kasprzyk-Hordern <i>et al.</i> , 2008c) |
| Rivière (Angleterre)               |                                    | 80                              | 5       | 59      | < 0,2 - 24                     | (Kasprzyk-Hordern <i>et al.</i> , 2008c) |
| Rivière (Angleterre)               |                                    | 40                              | 4       | 54      | < 0,2 - 11                     | (Kasprzyk-Hordern <i>et al.</i> , 2009)  |
| Rivière (Angleterre)               |                                    | 40                              | 5,5     | 70      | < 0,2 – 22                     | (Kasprzyk-Hordern <i>et al.</i> , 2009)  |
| Eaux de surface (Inde)             |                                    | 54                              | 32,71   | -       | -                              | (Ramaswamy <i>et al.</i> , 2011b)        |
| Eaux de surface (Chine)            |                                    | 26                              | 29,2    | -       | 1,2 – 86                       | (Yu <i>et al.</i> , 2011)                |
| Eaux de surface (Angleterre)       |                                    | 68                              | 5500    | 100     | -                              | (Stuart <i>et al.</i> , 2012)            |
| Rivière (Espagne)                  |                                    | 3                               | < 7,7   | 0       | < 7,7                          | (Regueiro <i>et al.</i> , 2009)          |
| Rivière (Espagne)                  |                                    | 9                               | -       | -       | < 0,2 - 2,5                    | (Ramírez <i>et al.</i> , 2012)           |
| Rivière (Espagne)                  |                                    | 8                               | < 6,3   | 0       | < 6,3                          | (Blanco <i>et al.</i> , 2009)            |
| Rivière (Belgique)                 | 4                                  | 78,4                            | 100     | -       | (Benijts <i>et al.</i> , 2004) |                                          |
|                                    | Rivière en zone urbaine (Japon)    | 19                              | -       | 79      | < 0,6 - 163                    | (Yamamoto <i>et al.</i> , 2011)          |
|                                    | Rivière (Espagne)                  | 3                               | 51,4    | -       | -                              | (Regueiro <i>et al.</i> , 2009)          |
|                                    | Rivière en zone urbaine (Portugal) | 14                              | 0,9     | -       | < 0,2 - 5,9                    | (Jonkers <i>et al.</i> , 2009b)          |
|                                    | Rivière (Portugal)                 | 12                              | 0,2     | -       | < 0,2 - 0,8                    | (Jonkers <i>et al.</i> , 2009b)          |
|                                    | Rivière (Portugal)                 | 5                               | 11,1    | -       | < 0,2 - 42                     | (Jonkers <i>et al.</i> , 2009b)          |
|                                    | Rivière (Angleterre)               | 120                             | < 0,3   | 1       | -                              | (Kasprzyk-Hordern <i>et al.</i> , 2008c) |

|              |                                    |    |        |    |             |                                          |
|--------------|------------------------------------|----|--------|----|-------------|------------------------------------------|
| <b>BuP</b>   | Rivière (Angleterre)               | 80 | 2      | 25 | < 0,3 - 52  | (Kasprzyk-Hordern <i>et al.</i> , 2008c) |
|              | Rivière (Angleterre)               | 40 | < 0,3  | 0  | < 0,3       | (Kasprzyk-Hordern <i>et al.</i> , 2009)  |
|              | Rivière (Angleterre)               | 40 | 1      | 5  | < 0,3 - 16  | (Kasprzyk-Hordern <i>et al.</i> , 2009)  |
|              | Eaux de surface (Inde)             | 56 | 6,51   | 14 | -           | (Ramaswamy <i>et al.</i> , 2011b)        |
|              | Eaux de surface (Chine)            | 26 | 0,9    | -  | < 0,1 - 5,3 | (Yu <i>et al.</i> , 2011)                |
|              | Rivière (Espagne)                  | 3  | < 3,9  | 0  | < 3,9       | (Regueiro <i>et al.</i> , 2009)          |
|              | Rivière (Espagne)                  | 9  | < 0,03 | 0  | < 0,03      | (Ramírez <i>et al.</i> , 2012)           |
|              | Eaux de surface (Espagne)          | 11 | < 0,9  | 0  | < 0,9       | (Grazia-Lor <i>et al.</i> , 2012)        |
| <b>BzP</b>   | Rivière (Espagne)                  | 8  | < 6,2  | 0  | < 6,2       | (Blanco <i>et al.</i> , 2009)            |
|              | Rivière en zone urbaine (Japon)    | 19 | -      | 31 | < 0,2 - 2,1 | (Yamamoto <i>et al.</i> , 2011)          |
|              | Rivière en zone urbaine (Portugal) | 14 | < 0,2  | -  | < 0,2       | (Jonkers <i>et al.</i> , 2009b)          |
|              | Rivière (Portugal)                 | 12 | < 0,2  | -  | < 0,2       | (Jonkers <i>et al.</i> , 2009b)          |
|              | Rivière (Portugal)                 | 5  | 0,1    | -  | < 0,2 - 0,3 | (Jonkers <i>et al.</i> , 2009b)          |
| <b>i-PrP</b> | Rivière (Espagne)                  | 8  | < 7,7  | 0  | < 7,7       | (Blanco <i>et al.</i> , 2009)            |
|              | Rivière en zone urbaine (Japon)    | 19 | -      | 31 | < 1,6 - 46  | (Yamamoto <i>et al.</i> , 2011)          |
| <b>i-BuP</b> | Rivière (Espagne)                  | 9  | < 0,03 | 0  | < 0,03      | (Ramírez <i>et al.</i> , 2012)           |
|              | Rivière en zone urbaine (Japon)    | 19 | -      | 52 | < 1,2 - 13  | (Yamamoto <i>et al.</i> , 2011)          |

**Annexe 2 : Concentrations en ng/g m.s des parabènes détectées au niveau des sédiments**  
(Haman, 2014)

| Parabène     | Site                     | n  | Moyenne | % > LOQ | Etendue       | Référence                       |
|--------------|--------------------------|----|---------|---------|---------------|---------------------------------|
| <b>MeP</b>   | Sédiments (Espagne)      | 6  | -       | 100     | 0,84 - 6,35   | (Núñez <i>et al.</i> , 2008)    |
|              | Sédiments marins (Chine) | 2  | 1,83    | -       | -             | (Yu <i>et al.</i> , 2011)       |
|              | Sédiments (Chine)        | 2  | 2,07    | -       | -             | (Yu <i>et al.</i> , 2011)       |
|              | Sédiments (Etats-Unis)   | 82 | 4,04    | 100     | 0,312 - 45,5  | (Liao <i>et al.</i> , 2013)     |
|              | Sédiments (Japon)        | 56 | 5,04    | 100     | 2,59 - 17,8   | (Liao <i>et al.</i> , 2013)     |
|              | Sédiments (Corée)        | 34 | 4,44    | 100     | 2,43 - 16,2   | (Liao <i>et al.</i> , 2013)     |
| <b>EtP</b>   | Sédiments (Espagne)      | 6  | -       | 100     | 0,54 - 5,10   | (Núñez <i>et al.</i> , 2008)    |
|              | Sédiments (Etats-Unis)   | 82 | 0,089   | 23,2    | LOD - 0,459   | (Liao <i>et al.</i> , 2013)     |
|              | Sédiments (Japon)        | 56 | 0,072   | 1,8     | LOD - 0,132   | (Liao <i>et al.</i> , 2013)     |
|              | Sédiments (Corée)        | 34 | 0,535   | 100     | 0,315 - 2,67  | (Liao <i>et al.</i> , 2013)     |
| <b>PrP</b>   | Sédiments (Espagne)      | 6  | -       | 100     | 0,59 - 4,03   | (Núñez <i>et al.</i> , 2008)    |
|              | Sédiments (Norvège)      | 3  | 1,5     | 100     | -             | (Ferreira <i>et al.</i> , 2011) |
|              | Sédiments marins (Chine) | 2  | 0,29    | -       | -             | (Yu <i>et al.</i> , 2011)       |
|              | Sédiments (Chine)        | 2  | 1,30    | -       | -             | (Yu <i>et al.</i> , 2011)       |
|              | Sédiments (France)       | 25 | -       | 20      | < 0,01 - 0,11 | (Kinani <i>et al.</i> , 2010)   |
|              | Sédiments (Etats-Unis)   | 82 | 0,339   | 92,7    | LOD - 0,75    | (Liao <i>et al.</i> , 2013)     |
|              | Sédiments (Japon)        | 56 | 0,079   | 39,3    | LOD - 2,84    | (Liao <i>et al.</i> , 2013)     |
| <b>BuP</b>   | Sédiments (Corée)        | 34 | 0,35    | 100     | 0,097 - 64,5  | (Liao <i>et al.</i> , 2013)     |
|              | Sédiments (Espagne)      | 6  | -       | 80      | < 0,21 - 1,11 | (Núñez <i>et al.</i> , 2008)    |
|              | Sédiments (France)       | 25 | -       | 20      | < 0,01 - 0,07 | (Kinani <i>et al.</i> , 2010)   |
|              | Sédiments (Etats-Unis)   | 82 | 0,077   | 63,4    | LOD - 0,75    | (Liao <i>et al.</i> , 2013)     |
|              | Sédiments (Japon)        | 56 | 0,073   | 26,8    | LOD - 34      | (Liao <i>et al.</i> , 2013)     |
| <b>BzP</b>   | Sédiments (Corée)        | 34 | 0,138   | 73,5    | LOD - 29,1    | (Liao <i>et al.</i> , 2013)     |
|              | Sédiments (Espagne)      | 6  | -       | 0       | < 0,29        | (Núñez <i>et al.</i> , 2008)    |
|              | Sédiments (France)       | 25 | -       | 20      | < 0,02 - 0,79 | (Kinani <i>et al.</i> , 2010)   |
|              | Sédiments (Etats-Unis)   | 82 | 0,071   | 0       | < LOD         | (Liao <i>et al.</i> , 2013)     |
|              | Sédiments (Japon)        | 56 | 0,071   | 0       | < LOD         | (Liao <i>et al.</i> , 2013)     |
| <b>i-PrP</b> | Sédiments (Corée)        | 34 | 0,075   | 2,9     | LOD - 0,647   | (Liao <i>et al.</i> , 2013)     |
|              | Sédiments (Espagne)      | 6  | -       | 60      | < 0,11 - 0,18 | (Núñez <i>et al.</i> , 2008)    |

